

Aus der
Universitäts-Hautklinik

**Epidemiologie und Therapie der pädiatrischen
Psoriasis - eine monozentrische Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Yan, Andy

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schaller

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation 07.12.2023

I Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Psoriasis.....	1
1.2	Klinik.....	1
1.3	Pathogenese	3
1.4	Therapieoptionen	4
1.4.1	Fumarsäureester	4
1.4.2	Methotrexat	6
1.4.3	Tumornekrosefaktor-Blocker	6
1.4.4	Interleukin-Blocker.....	7
1.4.5	Phosphodiesterase-Hemmer.....	7
1.5	Zielsetzung & Hypothesen	8
2	Methodik	9
3	Ergebnisse.....	13
3.1	Epidemiologie.....	13
3.1.1	Epidemiologie – Diagnose.....	13
3.1.2	Epidemiologie – Familienanamnese.....	14
3.1.3	Epidemiologie – Nagelbeteiligung	15
3.1.4	Epidemiologie – Psoriasisarthritis.....	16
3.1.5	Epidemiologie – Komorbiditäten.....	17
3.1.6	Epidemiologie – Infekt	19
3.1.7	Epidemiologie – Psoriasis Area Severity Index und Investigator Global Assessment.....	20
3.2	Systemtherapie	21
3.2.1	Systemtherapie – Epidemiologie	21
3.2.2	Therapieverteilung - Systemtherapie.....	23
3.2.3	Systemtherapie – Überleben	27
3.2.4	Systemtherapie – Fumarsäureester und Methotrexat	29
3.3	Therapieansprechen	30
3.4	Laborparameter.....	35
3.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	43
3.5.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – FSE und MTX	43
3.5.2	Therapieabbrüche mit UAW im Verlauf.....	44
4	Diskussion	49
4.1	Epidemiologie.....	49

4.2	Hypothese 1: Kinder profitieren von einer Systemtherapie ihrer Psoriasis	50
4.2.1	FSE	50
4.2.2	MTX.....	52
4.3	Hypothese 2: Auch bei Kindern sind Systemtherapien gut verträglich	55
4.3.1	FSE	55
4.3.2	MTX.....	56
4.3.3	Laborwertverschiebungen	57
4.4	Ökonomische Aspekte	58
4.5	Ausblicke.....	60
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis.....	62
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	64
8	Danksagung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Adalimumab
BSA	Body Surface Area
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DC	Dendritische Zellen
DEF	Diethylfumarat
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMF	Dimethylfumarat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ETN	Etanercept
FSE	Fumarsäureester
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD	International Classification of Diseases
IGA	Investigator Global Assessment
IL	Interleukin
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area Severity Score
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasis Arthritis
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
RCA	Rhinokonjunktivitis allergica
Th	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zellen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Hautbeteiligung bei Psoriasis.	2
Abbildung 2. Nagelbeteiligung der Psoriasis	2
Abbildung 3. Darstellung der Patientenselektion.	12
Abbildung 4. Anzahl der Patienten in Relation zum Alter bei Erstvorstellung ...	13
Abbildung 5: Geschlechterspezifische Verteilung der Diagnosen über das gesamte Patientenkollektiv.....	14
Abbildung 6. Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Psoriasis an der Gesamtpopulation der Patienten in der gleichen Altersgruppe	15
Abbildung 7. Altersverteilung der Nagelbeteiligung bei Psoriasis sowie der Psoriasisarthritis	17
Abbildung 8. Darstellung des mit Systemtherapeutika therapierten Patientenanteils je nach Schweregrad	21
Abbildung 9. Darstellung des Alters bei Einleitung der Systemtherapie	22
Abbildung 10. Altersverteilung der Patienten ohne Systemtherapie.....	22
Abbildung 11. Therapieverteilung in der Erstlinientherapie	24
Abbildung 12. Verteilung der angewandten Systemtherapeutika in der Zweitlinientherapie	25
Abbildung 13. Verteilung der angewandten Systemtherapeutika in der Drittlinientherapie	26
Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurve der Erstlinientherapie.....	27
Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurve der Zweitlinientherapie.....	28
Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurven der Therapie mit FSE, MTX sowie MTX post FSE	29
Abbildung 17. Leukozytenanzahl in $1/\mu\text{l}$ unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12.....	37
Abbildung 18. Lymphozytenanzahl $1/\mu\text{l}$ unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12.....	38
Abbildung 19. Verteilung der Eosinophilen Granulozyten $1/\mu\text{l}$ unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12	39
Abbildung 20. Kreatininwerte in mg/dl unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12	40
Abbildung 21. GPT-Spiegel $1/\mu\text{l}$ unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12	41
Abbildung 22. GGT-Verteilung in $1/\mu\text{l}$ unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12	42
Abbildung 23. Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Therapie mit FSE und MTX.....	43

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Systemtherapeutika	4
Tabelle 2. Dosierungsschema für Fumaderm und Skilarence	5
Tabelle 3. Darstellung der PASI-Stratifizierung des 4-Punkte Investigator Global Assessment (IGA)	10
Tabelle 4. Familienanamnese je nach Geschlecht	14
Tabelle 5. Familienanamnese je Diagnose	15
Tabelle 6. Epidemiologie der Nagelbeteiligung je Diagnose	16
Tabelle 7. Epidemiologie der Psoriasisarthritis je Diagnose	16
Tabelle 8. Verteilung der Komorbiditäten	18
Tabelle 9. Epidemiologie der Infektanamnese je Diagnose und Geschlecht	19
Tabelle 10. Darstellung der IGA Stratifizierung, der erfolgten PASI-Dokumentation sowie auch der einzelnen Diagnosen	20
Tabelle 11. Kreuztabelle zur Darstellung des mit Systemtherapeutika therapierten Anteils der jeweiligen Psoriasisdiagnosen.....	23
Tabelle 12. Zusammenfassung der Eckdaten der Erstlinientherapie	24
Tabelle 13. Zusammenfassung der Eckdaten der Zweitlinientherapie	25
Tabelle 14. Zusammenfassung der Eckdaten der Drittlinientherapie	26
Tabelle 15. PASI-Antwort für FSE und MTX.....	30
Tabelle 16. IGA-Antwort für FSE und MTX.....	31
Tabelle 17. Tabellarische Darstellung des Δ IGA/StartIGA-Quotienten für FSE und MTX in der Erst-, Zwei- und Drittlinientherapie sowie auch der mittleren Behandlungsdauer zur Bestimmung des Quotienten	33
Tabelle 18. Referenzwerte des Zentrallabor des Universitätsklinikum Tübingen	36
Tabelle 19. Zusammenfassende Darstellung der Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter FSE zusammen mit etwaigen UAW	45
Tabelle 20. Therapiemaßnahmen für UAW unter FSE.....	45
Tabelle 21. Zusammenfassende Darstellung der Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter MTX zusammen mit etwaigen UAW	47
Tabelle 22. Therapiemaßnahmen für UAW unter MTX	47
Tabelle 23. Vergleich der Studien, welche im Rahmen dieser Dissertation herangezogen wurden und die Anwendung von FSE bei Kindern hinsichtlich der Effektivität untersuchten	51
Tabelle 24. Vergleich der Studien, welche im Rahmen dieser Dissertation herangezogen wurden und die Anwendung von MTX bei Kindern hinsichtlich der Effektivität untersuchten	53
Tabelle 25. Preisvergleich für die in unserer Beobachtung angewandten Therapeutika	59

1. Einleitung

1.1 Psoriasis

Erstmals 1799 von Robert Willan beschrieben, ist die Psoriasis eine häufige, chronische entzündliche und autoimmunvermittelte Hauterkrankung, welche in allen Altersgruppen auftritt. Im Jahre 2005 litten 2,53% der deutschen Bevölkerung an einer Psoriasis (Schäfer I et al. 2011)²³. 2010 zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Schuppenflechte bei Patienten unter 18 Jahren von 0,71%. Bei Kindern steigt die Prävalenz mit dem Alter an. Für Neugeborene und Kleinkinder liegt sie bei 0,12% und steigt bis auf 1,17% bei 17-jährigen und 1,24% bei 18-jährigen Patienten an (Augustin et al. 2010)¹.

1.2 Klinik

In ihrer Ausprägung tritt am häufigsten eine Psoriasis vulgaris, auch Plaque-Psoriasis genannt, auf. Hierbei bilden sich über das Integument verteilte, charakteristisch streckseitig betonte, scharf begrenzte, mit feiner- bis groblamellärer Schuppung bedeckte, flache bis infiltrierte, erythematöse Plaques aus. Prädilektionsstellen sind der Haaransatz, die Gehörgänge, die retroauriculäre Region, der untere Rücken, der Bauchnabel sowie auch die Anogenitalfalte (siehe Abbildung 1).

Die Nägel können durch die Schuppenflechte ebenso befallen werden (Psoriasis unguium). Klinisch präsentieren sich Nagelveränderungen mit Ausbildung von Grübchen in der Nagelplatte, Verfärbungen im Nagelbett (Ölflecken) sowie auch Onycholysen bis hin zur Ausbildung von Krümelnägeln (siehe Abbildung 2).



Abbildung 1. Hautbeteiligung bei Psoriasis. Abgebildet ist der untere Rücken eines 11-jährigen, männlichen Patienten mit zahlreichen erythrosquamösen, konfluierenden, schuppig belegten sowie erhabenen Plaques.



Abbildung 2. Nagelbeteiligung der Psoriasis bei einem 17-jährigen, männlichen Patienten. Typische Nagelveränderungen in Form von Grübchen, vor allem am Zeige- und Mittelfinger, Ölflecken an allen abgebildeten Fingern sowie der Onycholysen am Ring- und Kleinfinger.

Über eine kutane Beteiligung hinaus kann die Psoriasis auch als Psoriasis-Arthritis (PsA) die Gelenke befallen und im Einzelfall zu mutilierenden Verläufen führen.

Weitere Formen der Psoriasis umfassen die Psoriasis guttata, welche häufig post-infektiös auftritt und charakteristische tropfenförmige, kleine Plaques ausbildet; die Psoriasis capitis mit überwiegender Befall der Kopfhaut; die Psoriasis inversa mit Auftreten in den Körperfalten sowie die Psoriasis palmaris et plantaris, welche hauptsächlich Hand- und Fußflächen betrifft.

Zur Klassifizierung des Schweregrads bedient man sich in der klinischen Praxis zumeist dem Punktesystem des Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Die aktuelle S3-Leitlinie in Deutschland zieht zusätzlich die Body Surface Area (BSA) sowie auch den Dermatology Life Quality Index (DLQI) heran, um den Schweregrad einer Psoriasis und deren Einfluss auf die Lebensqualität zu ermitteln. Eine milde Psoriasis liegt bei einem PASI, BSA sowie DLQI von ≤ 10 vor. Für eine mittelschwere bis schwere Psoriasis liegen ein BSA oder ein PASI von ≥ 10 in Kombination mit einem DLQI von ≥ 10 vor (Mrowietz et al. 2011)¹⁸.

1.3 Pathogenese

Die genauen Mechanismen der Pathogenese der Psoriasis sind nicht abschließend geklärt, jedoch äußerst detailliert untersucht. Eine genetische Prädisposition (Liu et al. 2008)¹⁵ sowie auch exogene Einflüsse (Özden et al. 2011)²⁰ zählen zu den Faktoren welche zur Ausbildung der Psoriasis beitragen. Diese Faktoren üben auf das Gewebe Stress aus, welches zur Aktivierung dendritischer Zellen führt. Die dendritischen Zellen schütten Interleukin-12 (IL), IL-23 und Tumornekrosefaktor (TNF) aus und treiben dadurch die Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helfer (Th) Zellen, vor allem Th1 und Th17, an (Lowes et al. 2014)¹⁶. Über die aktivierten Th Zellen erfolgt die Ausschüttung von weiteren Zytokinen (u.a. IL-17 und TNF) welche zur Proliferation von Keratinozyten führen und das klinische Bild der Psoriasis hervorrufen (Chiricozzi et al. 2018)⁴. Das histologische Korrelat hierfür wird durch die Akanthose gebildet, in welchem sich das Stratum spinosum durch die überschießende Proliferation der Keratinozyten verbreitet.

Für pädiatrische Patienten zeigte sich eine erhöhte Expressierung von IL-22 produzierenden Th22-Zellen bei reduziertem Anteil der IL-17 produzierenden Th17-Zellen, wenn Gewebeproben mit Erwachsenen verglichen wurden (Cordoro et al. 2017)⁶. Beschrieben wurde zudem eine positive Korrelation zwischen Th17 sowie regulierender T-Zellen (Treg) mit einem schwereren Verlauf der pädiatrischen Psoriasis (Zhang et al. 2016)²⁵.

1.4 Therapieoptionen

Für pädiatrische Psoriasis Patienten in Deutschland steht eine Auswahl an topischer sowie auch systemischer Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Moderne Therapeutika wie TNF-Blocker sind seit 2008 und ausgewählte Interleukin-Inhibitoren seit 2015 in Deutschland für Kinder mit einer Plaque-Psoriasis zugelassen. In 2012 wurden zusätzlich TNF Blocker zur Therapie der PsA beim Kind zugelassen. Für die restlichen Psoriasis-Diagnosen wurden für Kinder keine weiteren Systemtherapeutika zugelassen, so dass der off-label Gebrauch in der pädiatrischen Patientenversorgung ein erhebliches Thema darstellt.

Aufgeführt werden Systemtherapeutika, welche pädiatrische Patienten an unserem Zentrum im Auswertungszeitraum erhielten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Systemtherapeutika , welche im Rahmen der Auswertung bei pädiatrischen Patienten an unserem Zentrum initiiert wurden. s.c. = subcutan, L40.1 = Psoriasis vulgaris, L40.5 = Psoriasis arthritis

Präparat	Darreichungsform	Zulassung zur Therapie einer Psoriasis für Kinder	Indikation für die Therapie der Psoriasis für Kinder	Zugelassen ab einem Alter von	Therapieerhaltung
Fumaderm®	oral	NEIN	Off label		1-3x täglich
Skilarence®	oral	NEIN	Off label		1-3x täglich
Methotrexat	s.c./oral	NEIN	Off label		1/Woche
Etanercept	s.c.	JA	L40.1, L40.5	6&12 Jahren	1/Woche
Adalimumab	s.c.	JA	L40.1	4 Jahren	1/2.Woche
Ustekinumab	s.c.	JA	L40.1	6 Jahren	1/12.Wochen
Ixekizumab	s.c.	JA	L40.1	6 Jahren	1/4.Wochen
Apremilast	oral	NEIN	Off label		2x täglich

1.4.1 Fumarsäureester

Sowohl Fumaderm® als auch Skilarence® enthalten Dimethylfumarat (DMF), dessen immunsupprimierende Wirkung zusammen mit Diethylfumarat (DEF)

2007 durch Lehmann et al.¹³ in-vitro untersucht wurde. DMF und DEF supprimierten hierbei die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine, hemmten die alloreaktive Lymphozytenproliferation und induzierten die Exprimierung des antiinflammatorischen Stressproteins Haemoxygenase-1 (Lehmann et al. 2007)¹³.

Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertation in 2022 besteht weiterhin keine Zulassung von FSE zur Therapie von pädiatrischen Psoriasispatienten in Deutschland, obwohl eine klinische Studie zur Zulassung 2020 publiziert wurde (Hamm et al. 2020)¹⁰.

In der Routinetherapie werden Fumarsäureester (FSE) bei pädiatrischen Patienten als eine off-label Option angewandt. Die Dosierung erfolgt in einem Dosierungsschema analog zur Therapie beim erwachsenen Patienten wie in Tabelle 2 dargestellt. Die Einnahme erfolgt zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, Milch):

Tabelle 2. Dosierungsschema für Fumaderm und Skilarence . Die Einnahme erfolgt in aufsteigender Dosierung, initial mit 30mg Tabletten 1x täglich, welche dann wöchentlich um 30mg gesteigert wird. Ab einer Dosis von 120mg erfolgt der Wechsel auf 120mg Tabletten, dessen Dosierung weiterhin wöchentlich um eine Tablette bis zu einer Höchstdosis von 720mg oder 6 Tabletten/Tag gesteigert wird. FSE = Fumarsäureester

	FSE 30 mg	FSE 120 mg
Woche 1	0-0-1	
Woche 2	1-0-1	
Woche 3	1-1-1	
Woche 4		0-0-1
Woche 5		1-0-1
Woche 6		1-1-1
Woche 7		1-1-2
Woche 8		2-1-2
Woche 9		2-2-2

Die Einnahme erfolgt in stetiger aufsteigender Dosierung bis zum Erreichen der Maximaldosis oder bis zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und danach Reduktion auf die zuletzt vertragene Dosis.

Zu den typischen UAW unter FSE zählen vor allem der Flush sowie gastrointestinale Ereignisse wie Nausea, Bauchschmerzen oder Durchfälle.

1.4.2 Methotrexat

Als Inhibitor der Dihydrofolatreduktase hemmt Methotrexat (MTX) die Umwandlung von Folsäure in Nukleotidbausteine und dadurch auch die DNS-Synthetisierung (Seitz 1999)²⁴. Durch die Störung von Zellteilungsprozessen entfaltet sich auch die immunsupprimierende Wirkung. Des Weiteren wird auch die Bildung von Zytokinen gehemmt (Czarnecka-Operacz et al. 2014)⁷. Zusätzlich wird auch eine Apoptose-induzierende Wirkung durch oxidativen Stress vermutet, welches durch eine Reduktion von Stickstoffmonoxid und Steigerung von Caspase-3 hervorgerufen wird. Diese Induktion der Apoptose kann zusätzlich zum therapeutischen Erfolg von MTX bei der Psoriasis beitragen (Elango et al. 2014)⁸.

Aktuell besteht in 2022 keine Zulassung von MTX zur Therapie von pädiatrischen Psoriasispatienten in Deutschland. MTX ist jedoch ab einem Alter von 2 Jahren zur Therapie bei polyarthritischen Formen der schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen.

MTX wird in der Routineversorgung in einer Dosis von 10-15mg/m² Körperoberfläche 1x pro Woche verabreicht. Die Applikation erfolgte im Rahmen der von uns beobachteten Patienten überwiegend subkutan und mit einer Dosierung von 15mg. 24 Stunden später erfolgt die Einnahme von 5 mg Folsäure. In Abhängigkeit von Verträglichkeit und Wirkung wird die Dosierung gegebenenfalls reduziert, gesteigert, in mehrere Injektionen aufgeteilt oder auf eine orale Einnahme umgestellt.

1.4.3 Tumornekrosefaktor-Blocker

Tumornekrosefaktor (TNF) Blocker greifen durch Bindung und Inaktivierung von TNF in die entzündliche Kaskade der T-Zell und Keratinozyten-Differenzierung ein (vgl. Pathogenese, Kapitel 1.3). Durch diesen Wirkmechanismus werden Entzündungsprozesse gehemmt.

Etanercept (ETN) wird in Deutschland unter dem Handelsnamen Enbrel[®] vermarktet und erhielt 2008 die Zulassung für Kinder ab 8 Jahren zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011 wurde das Mindestalter auf 6 Jahre gesenkt und

2012 die Indikationserweiterung für die PsA erteilt. Als Biosimilar steht zusätzlich Benepali® zur Verfügung.

Adalimumab (ADA) wird in Deutschland unter dem Handelsnamen Humira® und mehreren Biosimilaren vermarktet und erhielt 2015 die Zulassung für Kinder ab 4 Jahren zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Für Adalimumab besteht zusätzlich eine Zulassung für die Therapie der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren, jedoch nicht zur Therapie der PsA.

1.4.4 Interleukin-Blocker

Interleukin (IL) Blocker greifen durch die Bindung und Inaktivierung von IL in die entzündliche Kaskade der T-Zell und Keratinozyten-Differenzierung ein (vgl. Pathogenese). Durch diesen Wirkmechanismus werden Entzündungsprozesse gehemmt.

Ustekinumab wird in Deutschland unter dem Handelsnamen Stelara® vermarktet und erhielt 2015 die Zulassung für Kinder ab 12 Jahren zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2020 wurde das Mindestalter auf 6 Jahre gesenkt. Ustekinumab richtet sich gegen die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23.

Ixekizumab wird in Deutschland unter dem Handelsnamen Taltz® vermarktet und erhielt 2020 die Zulassung für Kinder ab 6 Jahren und mindestens 25kg Körpergewicht zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Ixekizumab richtet sich gegen IL-17A.

1.4.5 Phosphodiesterase-Hemmer

Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-4-Hemmer) sind für erwachsene Patienten zugelassene Medikamente zur Therapie der Psoriasis vulgaris und der PsA.

Der Wirkmechanismus basiert auf der Hemmung der Phosphodiesterase, welches intrazellulär zur Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Hierdurch werden zahlreiche entzündliche Zellprozesse gehemmt, u.a. in dendritischen Zellen (DC), Th17 und Keratinozyten (Li et al. 2018)¹⁴.

In Deutschland werden mehrere PDE-4-Hemmer vermarktet, für die Psoriasis ist Apremilast, Handelsname Otezla®, zugelassen.

1.5 Zielsetzung & Hypothesen

In einer retrospektiven, monozentrischen Analyse setzten wir uns das Ziel, die Epidemiologie sowie auch die Therapie der pädiatrischen Patienten zu erheben und zu analysieren.

Hypothese 1: Kinder profitieren von einer Systemtherapie ihrer Psoriasis (Effektivität).

Hypothese 2: Auch bei Kindern sind Systemtherapien gut verträglich (Sicherheit).

2 Methodik

Die Auswertung erfolgte als monozentrische, retrospektive, nicht-interventionelle Datenanalyse. Eine Zusage der Ethikkommission wurde eingeholt und mit positivem Ergebnis erteilt (386/2019 BU2).

Mit einer Datenbankabfrage wurden pädiatrische (<18 Jahre) Patienten ermittelt, welche zwischen 2009 und 2019 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit einer Psoriasis Diagnose (ICD-10 Code: L40.x) therapiert wurden. Hierdurch ließen sich initial 593 Fälle identifizieren. In Folge wurden Fälle ausgeschlossen, sofern sie eine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- unzureichende Dokumentation
- nur differentialdiagnostisch erwogene Psoriasis
- im Nachhinein ausgeschlossene Psoriasis
- einem Alter von 18 Jahren oder älter bei Erstdiagnose oder Erstvorstellung.

Es verblieben 440 Fälle für die eine weitere Auswertung stattfand sowie auch der Aufbau einer Datenbank für pädiatrische Psoriasis Patienten in SPSS Version 28.0.0.0 (190). Dokumentiert wurden folgende epidemiologische Daten (siehe Abbildung 3):

- Geschlecht
- Datum der Erstvorstellung, -manifestation und -diagnose
- Art der Psoriasis Diagnose (L40.x)
- Status ob zusätzliche eine PsA vorliegt
- Familienanamnese für Psoriasis
- Alter bei Erstvorstellung und Erstdiagnose
- Status ob eine Rhinoconjunctivitis allergica (RCA) oder andere Komorbiditäten vorliegen
- Status ob eine Histologie vorliegt
- Investigator Global Assessment (IGA)
- Therapie

Da nicht für alle Patienten ein PASI-Score ausreichend dokumentiert war, entschlossen wir uns zu einer post-hoc Stratifizierung des Schweregrads der Psoriasis mittels der IGA Punktzahl. Die 4 Punkt Skala teilt sich in „0/clear“ (blande), „1/almost clear“ (fast blande), „2/minimal“ (minimaler Befund),

„3/moderate“ (moderater Befund) und „4/severe“ (schwerwiegender Befund) auf. Im Falle eines dokumentierten PASI erfolgte die Einteilung wie in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3. Darstellung der PASI-Stratifizierung des 4-Punkte Investigator Global Assessment (IGA). Je nach PASI-Score werden verschiedene IGA-Punkte zugeteilt. Ein PASI von 0 wird demnach einem IGA von 0 oder „clear/blande“ zugeteilt. Analog dafür wird bei einem PASI-Score von 0,1-3,9 der IGA auf 1 festgelegt, etc.

IGA-Punktzahl	PASI-Score
0: „clear“ o. „blande“	0
1: „almost clear“ o. „fast blande“	(0,1) – 3,9
2: „minimal“ o. „minimaler Befund“	4 – 8,9
3: „moderate“ o. „moderater Befund“	9 – 13,9
4: „severe“ o. „schwerwiegender Befund“	14+

Im Falle eines nicht dokumentierten PASI wurde der schriftliche Hautbefund interpretiert und anschließend einem IGA zugeteilt. Kriterien für die Interpretation wurden wie folgt angewandt: „blander Hautbefund oder abgeheilter Hautbefund“ wurden IGA 0 „clear“ zugewiesen, einzelne Effloreszenzen wurden IGA 1 „almost clear“ zugewiesen, Befall eines Körperteils mit multiplen Effloreszenzen wurden IGA 2 „minimal“ zugewiesen, Befall mehrerer Extremitäten wurden IGA 3 „moderate“ zugewiesen, ein Befall des Stamms samt weiterer Extremitäten entsprach IGA 4 „severe“. Des Weiteren wurden zur Beurteilung des Hautbefundes auch PASI-Kriterien, falls dokumentiert (Fläche, Rötung, Infiltration, Schuppung), und Bilder, soweit vorhanden, herangezogen.

Für die Verwendung der klinischen Bilder in dieser Dissertation wurde das Einverständnis der Eltern eingeholt.

Nach initialer Erfassung der Epidemiologie ergaben sich 70 Fälle von pädiatrischen Patienten, bei welchen eine systemische Therapie durchgeführt wurde. 31 Fälle wurden nicht in diese Analyse mit einbezogen, da diese weniger als 5 Visiten im Zentrum durchliefen (siehe Abbildung 3). Von den verbliebenen 39 Fällen wurden folgende therapierelevante Daten erhoben:

- Präparat der Initialtherapie

- Start der Initialtherapie
- Datum des ersten Therapiewechsels
- Präparat der Zweitlinientherapie
- Datum des zweiten Therapiewechsels
- Präparat der Drittlinientherapie
- Datum des dritten Therapiewechsels
- Datum der Visiten
- Laborwerte (Leukozyten, Eosinophile, Kreatinin, GPT, GOT, GGT) per Visite
- IGA per Visite
- Lokalthherapie per Visite
- Systemtherapie per Visite

Die Rohdaten wurden manuell in SPSS Version 28.0.0.0 (190) sowie Microsoft Windows Excel übertragen.

Objektivierende Punktesysteme (PASI, DLQI, BSA, Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)) wurden, soweit vorhanden, ebenfalls aufgenommen.

Auf Grund des retrospektiven Designs der Auswertung und der langen Beobachtungszeit von teilweise über 10 Jahren, ließen sich die Datenpunkte keiner genormten Zeiteinheit zuteilen, da Besuche am Zentrum nie auf den Punkt genau alle 12 Wochen stattfanden. Daher erfolgte die dimensionslose Zuteilung der Daten zu Visitennummern.

Diese gesammelten Daten wurden anschließend statistisch ausgewertet. Epidemiologischen Daten wurden mit Kreuztabellen mit den verschiedenen Diagnosen, Geschlecht sowie dem Alter dargestellt, um etwaige Korrelationen zu finden.

Zur Auswertung der erhobenen Laborwerte wurden Boxplots angefertigt, um die jeweilige Verteilung der Laborwerte widerzuspiegeln.

Zur Auswertung der Therapiedauer sowie -wechsel wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Die Überlebenszeit entsprach im Rahmen dieser Auswertung der Therapiedauer, das zu beobachtende Ereignis wurde für den Therapiewechsel definiert.

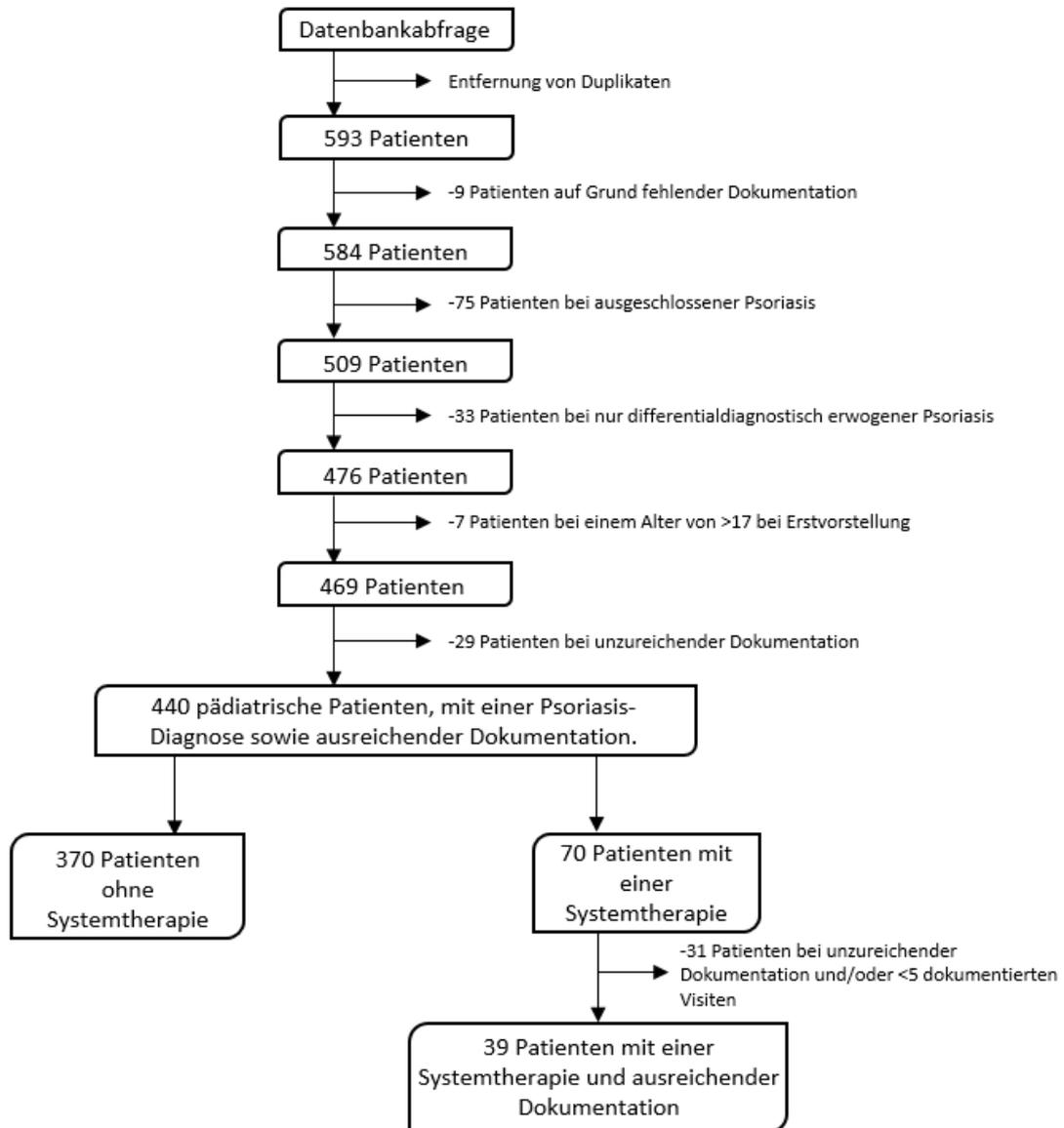


Abbildung 3. Darstellung der Patientenselektion. Nach einer initialen Datenbankabfrage sowie Löschung von Duplikaten verblieben 593 Patienten. Patienten mit unzureichender Dokumentation, ausgeschlossener Psoriasis, sowie nur differentialdiagnostischer erwogener und nicht diagnostizierter Psoriasis und zu hohem Alter von 18+ bei der Erstvorstellung wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Es verblieben 440 Patienten. Hiervon wurde in 70 Fällen eine Systemtherapie initiiert, welche bei 39 Patienten am Zentrum einen ausreichenden Beobachtungszeitraum von mindestens 5 Visiten aufwies.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Epidemiologie – Diagnose

In unserer Auswertung über 440 Patienten zeigte sich keine gewichtete Verteilung auf ein Geschlecht. Insgesamt wurden 227 männliche und 217 weibliche Patienten beobachtet. Es ließ sich eine erhöhte Inzidenz beider Geschlechter um das Alter von 7-9 Jahren feststellen sowie ein erneuter Anstieg ab dem 12. mit stetiger Zunahme bis zum 18. Lebensjahr (siehe Abbildung 4.).

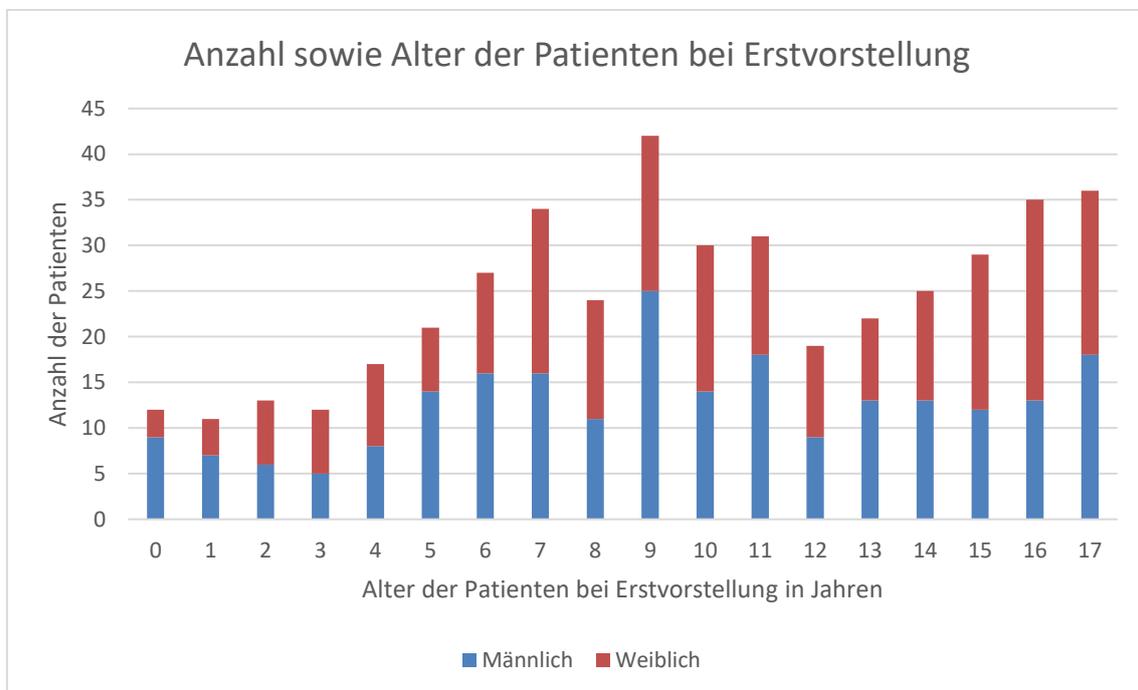


Abbildung 4. Anzahl der Patienten in Relation zum Alter bei Erstvorstellung, getrennt für beide Geschlechter.

Die relative Verteilung der Diagnosen stellte sich für beide Geschlechter überwiegend gleich dar. Es ergab sich eine etwas erhöhte Fallzahl für die Psoriasis guttata bei weiblichen Patienten (siehe Abbildung 5). Unter den Diagnosen „sonstige“ Psoriasis (L40.8) wurden sämtliche Fälle für Nagelpsoriasis, Psoriasis capitis sowie auch der Psoriasis inversa zusammengefasst. Die Kodierung der „nicht näher bezeichneten“ Psoriasis (L40.9) wurde für Fälle angewandt, bei welchen die Dokumentation lediglich „Psoriasis“ vermerkte.

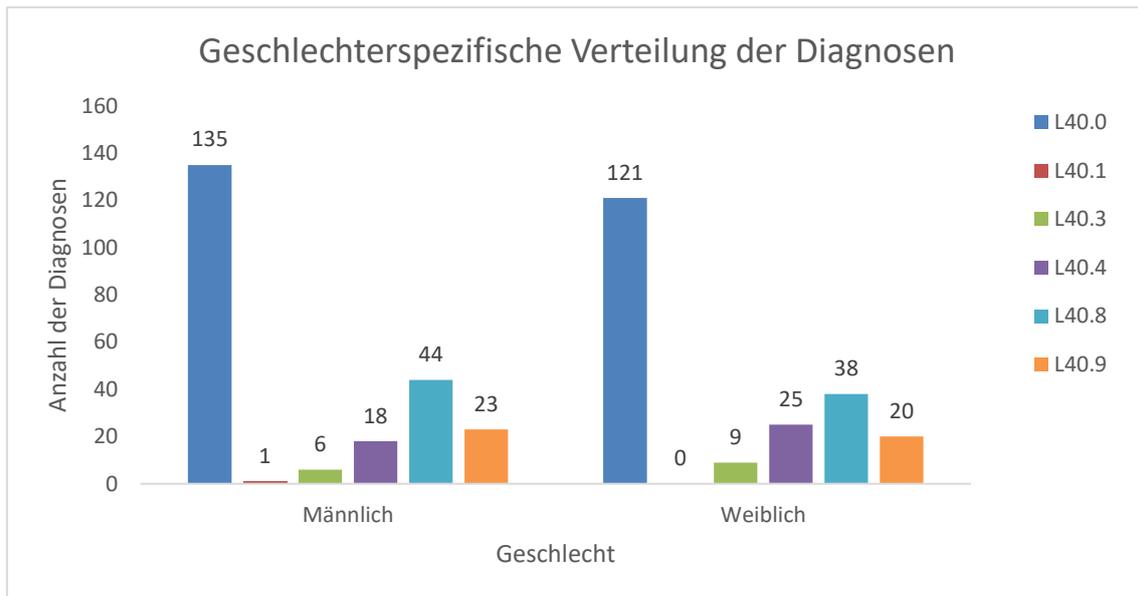


Abbildung 5: Geschlechterspezifische Verteilung der Diagnosen über das gesamte Patientenkollektiv . L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

3.1.2 Epidemiologie – Familienanamnese

Bei 35% (154 von 440) der beobachteten Patienten ließ sich eine positive Familienanamnese für die Psoriasis ermitteln. Hinsichtlich des Geschlechts bewegte sich der Anteil zwischen 32,9% (76 von 227) für männliche Patienten bis 39,5% (78 von 213) für weibliche Patienten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 4. Familienanamnese je nach Geschlecht . FA = Familienanamnese.

		Männlich	Weiblich	Gesamt
Familien- anamnese für Psoriasis	FA negativ	151	135	286
	FA positiv	76 (32,9%)	78 (39,5%)	154 (35%)
	gesamt	227	213	440

Der größte Anteil für eine positive Familienanamnese ließ sich für die Psoriasis guttata (L40.4) und die nicht näher bezeichnete Psoriasis (L40.9) mit jeweils 39,5% (17 von 43) erheben. Für die restlichen Diagnosen zeigte sich ein Anteil von 32,7% bis 34,4%. Im Einzelfall der Psoriasis pustulosa generalisata (L40.1) ließ sich keine positive Familienanamnese erheben (siehe Tabelle 8).

Tabelle 5. Familienanamnese je Diagnose . FA = Familienanamnese, L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

		FA negativ	FA positiv	gesamt
Diagnose	L40.0	168	88 (34,4%)	256
	L40.1	1	0 (0%)	1
	L40.3	10	5 (33,3%)	15
	L40.4	26	17 (39,5%)	43
	L40.8	55	27 (32,7%)	82
	L40.9	26	17 (39,5%)	43
	gesamt	286	154	440

Für sehr junge Patienten im Alter von 0 – 3 Jahren zeigte sich ein höherer Anteil der positiven Familienanamnese von bis zu 63,6%. Ab dem 5. Lebensjahr nahm bei steigenden Fallzahlen dieser Anteil der Patienten ab (siehe Abbildung 6).

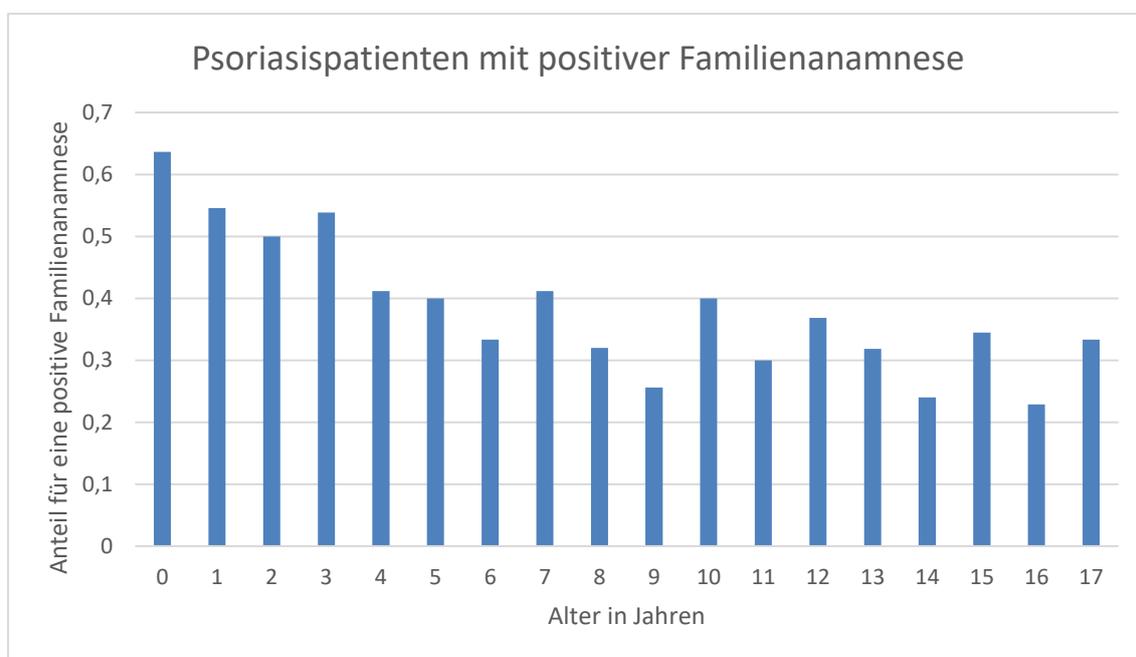


Abbildung 6. Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Psoriasis an der Gesamtpopulation der Patienten in der gleichen Altersgruppe

3.1.3 Epidemiologie – Nagelbeteiligung

Eine Nagelbeteiligung wurde bei 15,9% (70 von 440) der Patienten dokumentiert. Es zeigte sich keine besondere Verteilung auf die Geschlechter. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Diagnosen wies ein hoher Anteil der Psoriasis vulgaris Patienten zusätzlich eine Nagelbeteiligung auf (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Epidemiologie der Nagelbeteiligung je Diagnose . NB = Nagelbeteiligung, L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

		NB negativ	NB positiv	gesamt
Diagnose	L40.0	218	38 (14,8%)	256
	L40.1	0	1 (100%)	1
	L40.3	13	2 (13,3%)	15
	L40.4	42	1 (2,3%)	43
	L40.8	58	24 (29,3%)	82
	L40.9	39	4 (9,5%)	43
	gesamt	370	70 (15,9%)	440

Von insgesamt 58 Patienten mit der Diagnose einer sonstigen Psoriasis wiesen 24 eine Nagelbeteiligung auf. Für 70,8% (n=17) dieser 24 Patienten wurde eine alleinstehende Nagelpsoriasis diagnostiziert.

Die Nagelbeteiligung verfolgte einen ähnlichen Alterstrend wie die Altersverteilung der Psoriasis: mit zwei Peaks jeweils um das frühpubertäre und pubertäre Alter (siehe Abbildung 7).

3.1.4 Epidemiologie – Psoriasisarthritis

3,1% (14 von 440) der beobachteten Patienten entwickelten eine PsA oder wurden mit einer PsA am Zentrum vorgestellt. Hierbei präsentierte sich eine Häufung für Patienten mit einer Psoriasis vulgaris sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Psoriasis (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Epidemiologie der Psoriasisarthritis je Diagnose . NB = Nagelbeteiligung, L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

		PsA negativ	PsA positiv	gesamt
Diagnose	L40.0	249	7 (2,7%)	256
	L40.1	1	0	1
	L40.3	15	0	15
	L40.4	43	0	43
	L40.8	79	3 (3,6%)	82
	L40.9	39	4 (9,3%)	43
	gesamt	426	14 (3,1%)	440

In der Geschlechterverteilung zeigte sich eine knappe 1:2 Verteilung (5m:9w). In der Altersverteilung trat die PsA erst ab dem 10. Lebensjahr auf (siehe Abbildung 7).

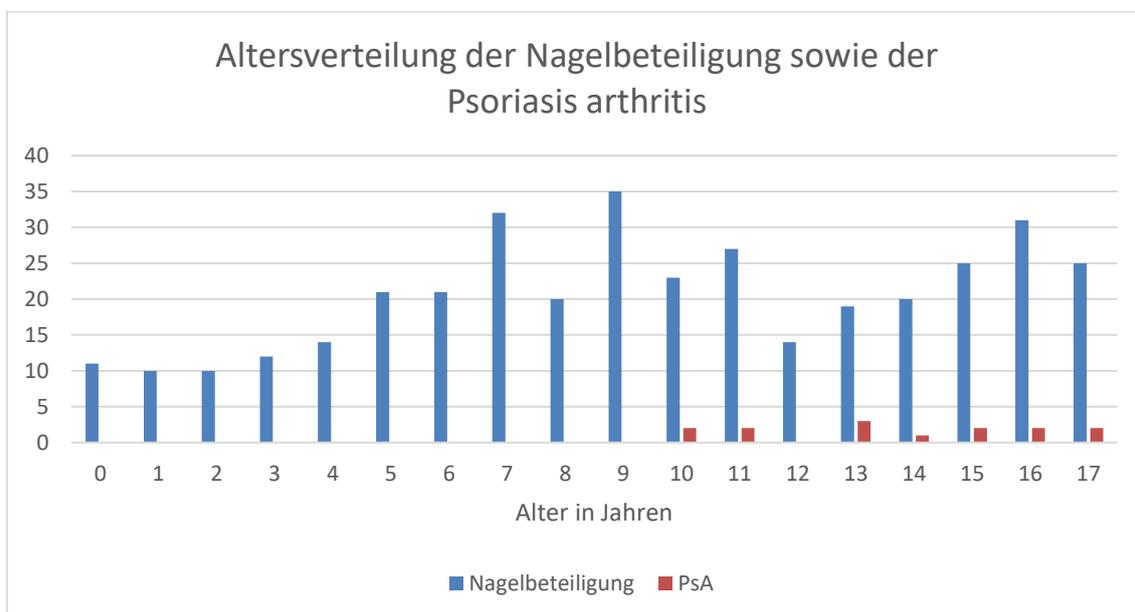


Abbildung 7. Altersverteilung der Nagelbeteiligung bei Psoriasis sowie der Psoriasisarthritis . PsA = Psoriasisarthritis

3.1.5 Epidemiologie – Komorbiditäten

Bei 15,2% (n=67) der Patienten wurden Komorbiditäten dokumentiert. In der Geschlechterverteilung zeigte sich eine knappe 3:2 Gewichtung für männliche und weibliche Patienten (41m:26w). Der größte Anteil der Komorbiditäten wurde vom atopischen Formenkreis gebildet, gefolgt von rheumatischen Erkrankungen. Betrachtet man individuell das Auftreten von Komorbiditäten, zeigen sich die meisten Fälle für eine RCA (n=17), atopisches Ekzem (n=7), verschiedene Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (n=6) und Adipositas (n=4, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Verteilung der Komorbiditäten . CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, G6PD = Glucose-6-phosphat Dehydrogenase

Atopischer Formenkreis	Asthma bronchiale	2
	Atopisches Ekzem	7
	Hausstaubmilbenallergie	1
	Rhinoconjunctivitis allergica	17
Rheumatischer Formenkreis	Idiopathische Thrombozytopenie	1
	Juvenile idiopathische Arthritis	6
	Kawasaki-Syndrom	1
	Mikroskopische Polyangiitis	1
	Sacroiliitis	1
Endokrinologischer Formenkreis	Diabetes mellitus Typ 1	1
	Diabetes mellitus Typ 2	1
	Endokrine Neoplasie Typ 2B	1
	Hypothyreose	1
Hämato- /onkologischer Formenkreis	Graft versus Host Disease	1
	Hämophilie	1
	Non-Hodgkin Lymphom	1
	Thalassämie	1
CED	Morbus Crohn	2
	Zöliakie	1
Kardiologisch	Arterielle Hypertonie	1
	Falot Tetralogie	1
	Hypoplastisches Linksherz	1
Dermatologisch	Alopecia androgenetica	1
	Handekzem	2
	Pityriasis rubra pilaris	1
Erbkrankheiten	Cystinose	1
	G6PD-Mangel	1
	Trisomie 23	1
Andere	Adipositas	4
	Aufmerksamkeitsdefizit Syndrom	1
	Autismus	1
	Bronchitis	1
	Chronische Tonsillitis	1
	Epilepsie	2
	Hepatitis B	1
	Latenter Eisenmangel	1
	Nasenpolypen	1
	Nikotinabusus	2
	Periodisches Fieber	1
	Darmpolypen	1
	Surditas	1
	Tonsillektomie	1
Z.n. Hepatitis A	1	

3.1.6 Epidemiologie – Infekt

Bei 22% (n=97) der Patienten ging dem Auftreten der Psoriasis ein Infekt voraus. Hierbei zeigte sich eine Häufung für Infekte bei weiblichen Patienten mit einer knappen 4:6 Verteilung (39m:58w). Hinsicht der Diagnosen wiesen mehr als die Hälfte der Psoriasis guttata Patienten (51,2%) eine Infektanamnese auf. Für die restlichen Varianten der Psoriasis war der Anteil wesentlich kleiner (s. Tabelle 9).

Tabelle 9. Epidemiologie der Infektanamnese je Diagnose und Geschlecht . L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

		Infekt negativ	Infekt positiv	Gesamt
Diagnose	L40.0	201	55 (21,4%)	256
	L40.1	1	0	1
	L40.3	15	0	15
	L40.4	21	22 (51,2%)	43
	L40.8	73	9 (10,9%)	82
	L40.9	32	11 (25,6%)	43
	gesamt	343	97 (22%)	440
Geschlecht	männlich	188	39 (17,2%)	227
	weiblich	155	58 (27,2%)	213

3.1.7 Epidemiologie – Psoriasis Area Severity Index und Investigator Global Assessment

Es wurde bei 20,2% (89 von 440) der beobachteten Patienten beim Start oder im Verlauf der Behandlung ein PASI dokumentiert. Für Patienten, welche eine Systemtherapie erhielten stieg diese Rate an. In 33,3% (13 von 39) der Fälle erfolgte die Dokumentation des PASI bei Erstvorstellung und in 59% (23 von 39) Fällen wurde der PASI im Verlauf dokumentiert. Hieraus ergibt sich eine insgesamt Dokumentationsrate des PASI für 36 der 39 Patienten (92,3%) unter einer Systemtherapie. Die Dokumentation eines schriftlichen Hautbefundes erfolgte zu 100% bei jedem der 440 Patienten.

Mit steigender IGA-Punktzahl zeigte sich im Rahmen der Auswertung ein steigender Anteil der PASI-Dokumentation. Für die einzelnen Diagnosen zeigte sich eine stetige Abnahme der Fallzahlen bei steigendem IGA (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Darstellung der IGA Stratifizierung, der erfolgten PASI-Dokumentation sowie auch der einzelnen Diagnosen. Hierbei zeigte sich für einen steigenden IGA eine Zunahme der dokumentierten PASI-Werte. Hinsichtlich der Diagnosen zeigte sich eine Abnahme der Patientenzahlen bei steigender IGA-Punktzahl. IGA = Investigation Global Assessment, PASI = Psoriasis Area Severity Index, L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet.

		IGA bei Erstvorstellung				
		Clear	almost clear	minimal	moderate	severe
PASI-Status	Nicht erfasst	3	166	133	41	8
	Erfasst bei Erstvorstellung	1	12	17	12	7
	Erfasst nach Erstvorstellung	0	10	17	9	4
Gesamtanzahl der Patienten pro IGA-Strata		4	188	167	62	19
Prozentsatz der erfolgten PASI-Dokumentation		25%	11,7%	20,4%	33,9%	64,7%
Anzahl der Patienten je nach Diagnose, stratifiziert nach IGA						
L40.0		3	88	113	42	10
L40.1		0	0	0	1	0
L40.3		0	12	2	1	0
L40.4		1	1	23	12	6
L40.8		0	60	18	4	0
L40.9		0	27	11	2	3

3.2 Systemtherapie

3.2.1 Systemtherapie – Epidemiologie

Eine Systemtherapie wurde bei 70 der 440 (15,9%) beobachteten Patienten durchgeführt. Eine gewichtete Verteilung auf die Geschlechter ließ sich bei 36 männlichen und 34 weiblichen Patienten nicht darstellen.

Es zeigte sich eine stetige Zunahme des therapierten Anteils im Patientenkollektiv bei steigender IGA-Punktzahl. Bei einem fast blanden Befund (IGA = 1) wurden bei 16 von 188 (8,5%) der Patienten eine Systemtherapie gestartet. Mit einem IGA von 2 zeigte sich eine kleine Zunahme der Patienten mit 20 von 167 (11,9%), welche eine Systemtherapie erhielten. Ein deutlicher Anstieg des therapierten Anteils zeigt sich bei einem IGA von 3. Bei 22 der 62 (35,4%) wurde eine Systemtherapie gestartet. Mit einem IGA von 4 erhielten 10 von 19 (52,6%) der Patienten eine Systemtherapie (siehe Abbildung 8).

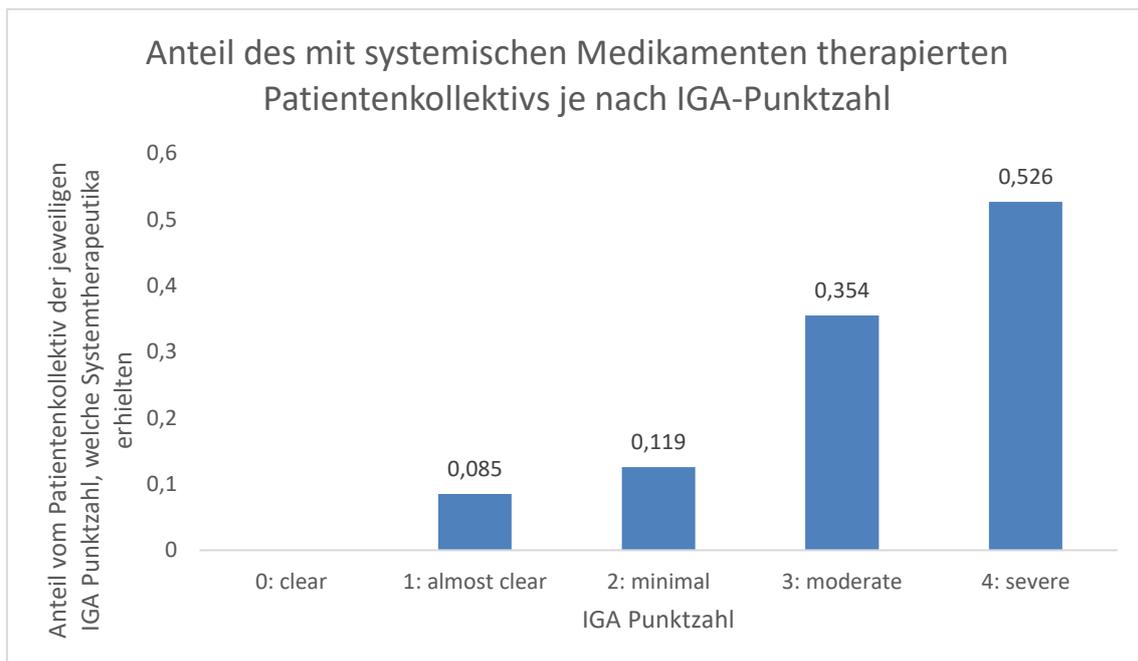


Abbildung 8. Darstellung des mit Systemtherapeutika therapierten Patientenanteils je nach Schweregrad. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt über den IGA.

Das Alter bei Einleitung der Systemtherapie zeigt eine der Gesamtverteilung ähnelnde Streuung mit Häufung um das frühpubertäre und spätpubertäre Alter sowie eine deutliche Häufung zum 17. Lebensjahr (siehe Abbildung 10). Eine Therapieinitiierung erfolgte am frühesten ab den 3. Lebensjahr mit Einleitung von FSE. Die erste Therapieeinleitung für MTX erfolgte ab dem 6.ten Lebensjahr (siehe Abbildung 9).

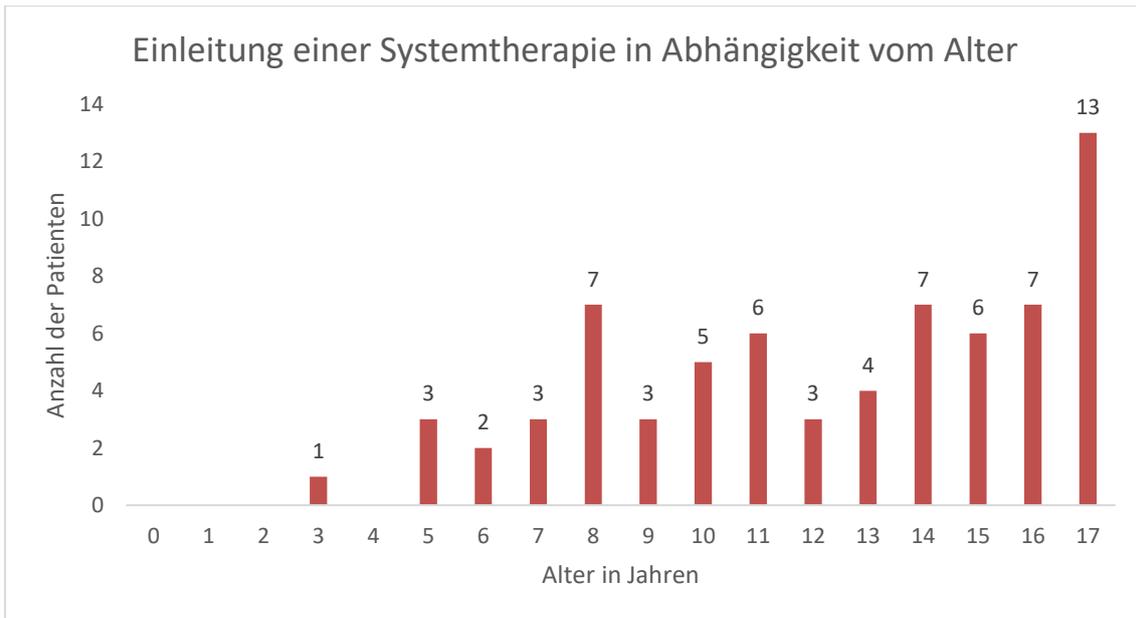


Abbildung 9. Darstellung des Alters bei Einleitung der Systemtherapie . Mit 3 Jahren erhielt der jüngste Patient erstmalig eine Systemtherapie. Es zeigte sich eine Häufung im Alter von 8 Jahren sowie erneut bei 17 Jahren.

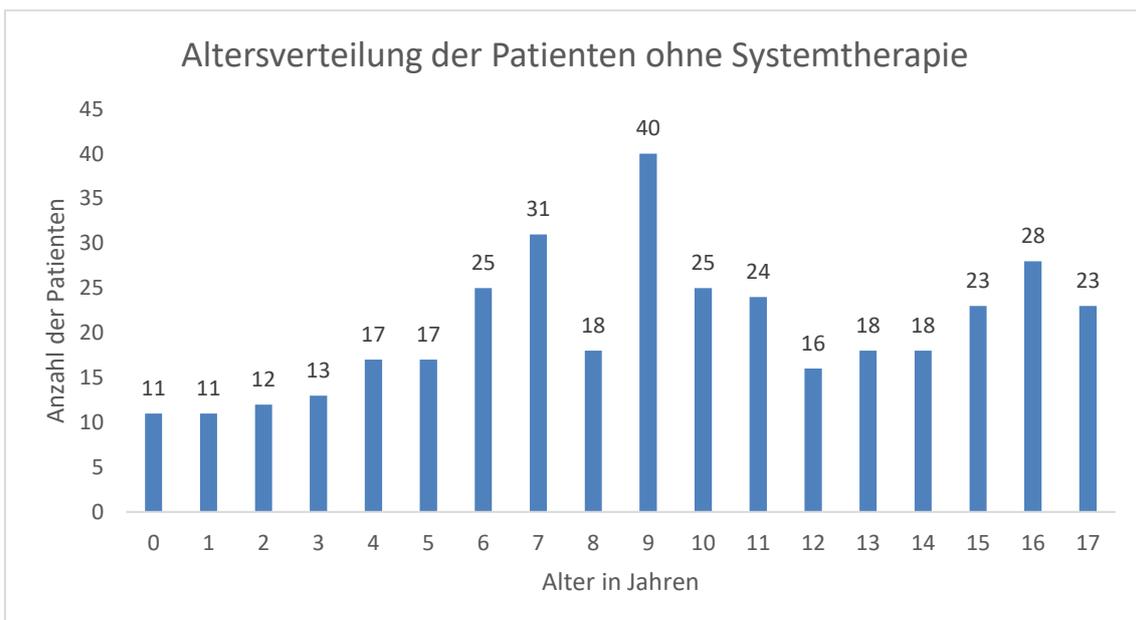


Abbildung 10. Altersverteilung der Patienten ohne Systemtherapie.

Hinsichtlich der Diagnosen erhielten 18,3% aller Psoriasis vulgaris Patienten eine Systemtherapie. Für die Psoriasis guttata ergab sich ein ähnlich hoher therapiertes Anteil mit 16,3%. Weitaus häufiger wurden die pustulösen Psoriasitiden systemisch therapiert. Die Psoriasis pustulosa palmoplantaris wurde in 40% der Fälle mit Systemtherapeutika versorgt sowie auch im Einzelfall die Psoriasis pustulosa generalisata. Patienten mit einer sonstigen Psoriasis oder nicht näher bezeichnete Psoriasis erhielten jeweils in 6% und 9,3% der Fälle eine Systemtherapie.

Unabhängig von der zugrundeliegenden Psoriasisdiagnose wurde in 100% der Fälle eine Psoriasisarthritis mit einer Systemtherapie versorgt.

*Tabelle 11. Kreuztabelle zur Darstellung des mit Systemtherapeutika therapierten Anteils der jeweiligen Psoriasisdiagnosen . Pustulöse Formen der Psoriasis erzielten anteilmäßig die höchsten Raten einer Systemtherapie gefolgt von der Psoriasis vulgaris und guttata. Die niedrigsten Raten einer Systemtherapie zeigte sich bei der sonstigen und nicht näher bezeichnete Psoriasis.
L40.0 = Psoriasis vulgaris, L40.1 = Psoriasis pustulosa generalisata, L40.3 = Psoriasis pustulosa palmoplantaris, L40.4 = Psoriasis guttata, L40.8 = Sonstige Psoriasis, L40.9 = Psoriasis, nicht näher bezeichnet, L40.5 = Psoriasisarthritis.*

Kreuztabelle des mit Systemtherapeutika therapierten Anteils der jeweiligen Diagnose

		Diagnose						
		L40.0	L40.1	L40.3	L40.4	L40.8	L40.9	L40.5
System- therapie	nicht erhalten	209	0	9	36	77	39	0
	erhalten	47	1	6	7	5	4	14
Anteil		18,3%	100%	40%	16,3%	6%	9,3%	100%
Gesamt		256	1	15	43	82	43	14

3.2.2 Therapieverteilung - Systemtherapie

Bei der Einleitung der Systemtherapie zeigte sich eine klare Dominanz für Fumarsäureester-Präparate (Fumaderm, Skilarence) als Erstlinientherapie mit 62 Patienten, nachfolgend Methotrexat mit 7 Patienten und im Einzelfall Apremilast (Otezla).

Von diesen 70 Patienten wiesen 39 genügend (≥ 5) Visiten und Laboruntersuchungen auf, um weiter analysiert zu werden. Auch hier setzte sich die Präferenz für Fumarsäureester (FSE) in der Erstlinientherapie fort. 34 Patienten erhielten FSE, 5 Patienten erhielten MTX (siehe Abbildung 11).

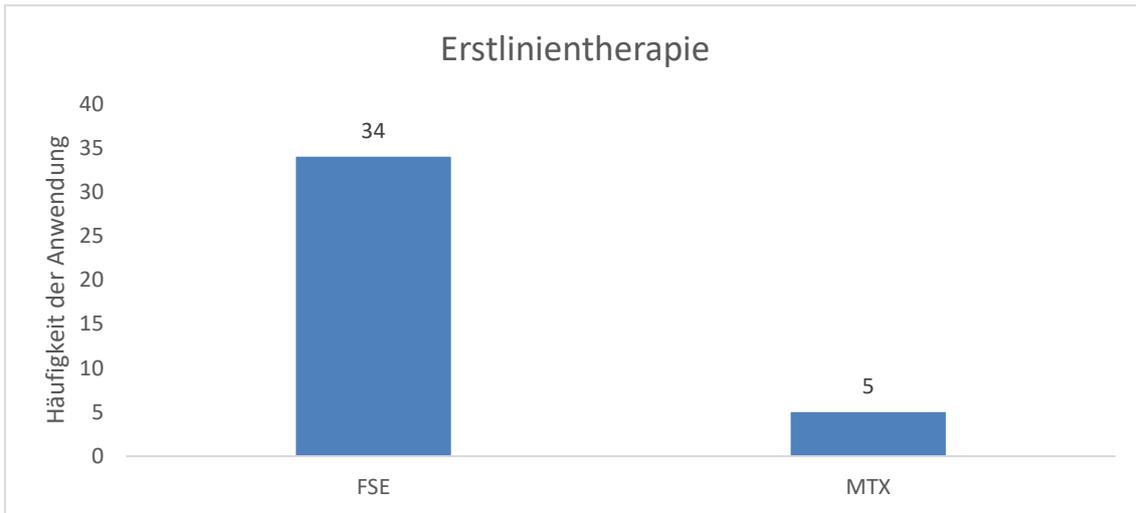


Abbildung 11. Therapieverteilung in der Erstlinientherapie . In 34 Fällen erfolgte die Erstlinientherapie mit FSE, in 5 Fällen mit MTX. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

Die mittlere Therapiedauer unter der Erstlinientherapie mit FSE belief sich auf 31,6 Monate, MTX wurde im Mittel für 28,2 Monate eingenommen. Die längste Beobachtungsdauer unter FSE als Erstlinientherapie belief sich auf 107 Monate, bei MTX auf 68 Monate.

In 17 Fällen wurde die Initialtherapie fortlaufend eingenommen oder bis zum loss to followup (LTF) fortgeführt. Die restlichen beobachteten Patienten wechselten die Therapie. Von den 22 Fällen, in denen die Therapie gewechselt wurde, nahmen 2 initial MTX ein, 20 FSE (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. Zusammenfassung der Eckdaten der Erstlinientherapie . FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

Zusammenfassung Erstlinientherapie				
Therapie	Anzahl	Mittlere Behandlungsdauer	Anzahl der Therapiewechsel	Anzahl der Therapiefortführung
FSE	34	31,62 Monate	20	14
MTX	5	28,20 Monate	2	3

In der Zweitlinientherapie zeigte sich die Bevorzugung von MTX. Neben MTX präsentierte sich auch eine beginnende Heterogenisierung der Systemtherapie durch den Einsatz von Biologicals. Im Einzelfall erfolgte die komplette Beendigung der Systemtherapie nach initialer Therapie mit FSE (siehe Abbildung 12). Bei 2 Patienten erfolgte die Therapieumstellung innerhalb derselben Stoffklasse (FSE auf FSE) mit einem anderen Präparat (Fumaderm® auf Skilarence®).

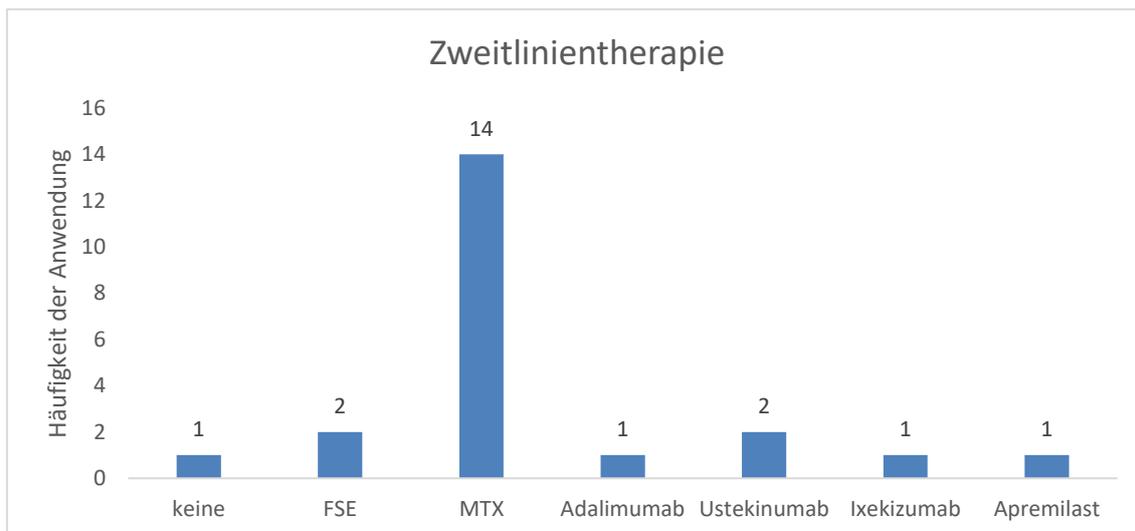


Abbildung 12. Verteilung der angewandten Systemtherapeutika in der Zweitlinientherapie . In 14 Fällen erfolgte die Therapie mit MTX. In jeweils 2 Fällen wurden FSE und Ustekinumab angewandt. In jeweils 1 Fall wurden Adalimumab, Ixekizumab und Apremilast eingeleitet. In einem Fall erfolgte die Beendigung der Systemtherapie nach Erstlinientherapie. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

Die mittlere Behandlungsdauer von MTX in der Zweitlinientherapie belief sich auf 15,9 Monate. Die maximale Behandlungsdauer von MTX belief sich auf 48 Monate bis zum LTF. Bei 8 der 14 Patienten, welche MTX erhielten wurde die Therapie erneut umgestellt. Weitere Therapiewechsel ereigneten sich für Patienten, welche Adalimumab und Apremilast erhielten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13. Zusammenfassung der Eckdaten der Zweitlinientherapie . FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

Zusammenfassung Zweitlinientherapie

	Anzahl	Mittlere Behandlungsdauer	Anzahl der Therapiewechsel	Anzahl der Therapiefortführung
keine	1	0 Monate	0	0
FSE	2	6,5 Monate	0	2
MTX	14	15,9 Monate	8	6
Adalimumab	1	10 Monate	1	0
Ustekinumab	2	26 Monate	0	2
Ixekizumab	1	10 Monate	0	1
Apremilast	1	0 Monate	1	0

Insgesamt wurde die Zweitlinientherapie von 12 Patienten fortgeführt, bei 9 Patienten erfolgte ein weiterer Therapiewechsel. Hierbei zeigte sich eine Heterogenisierung der angewandten Systemtherapien mit weiter steigendem Anteil von neuen Therapeutika (siehe Abbildung 13).

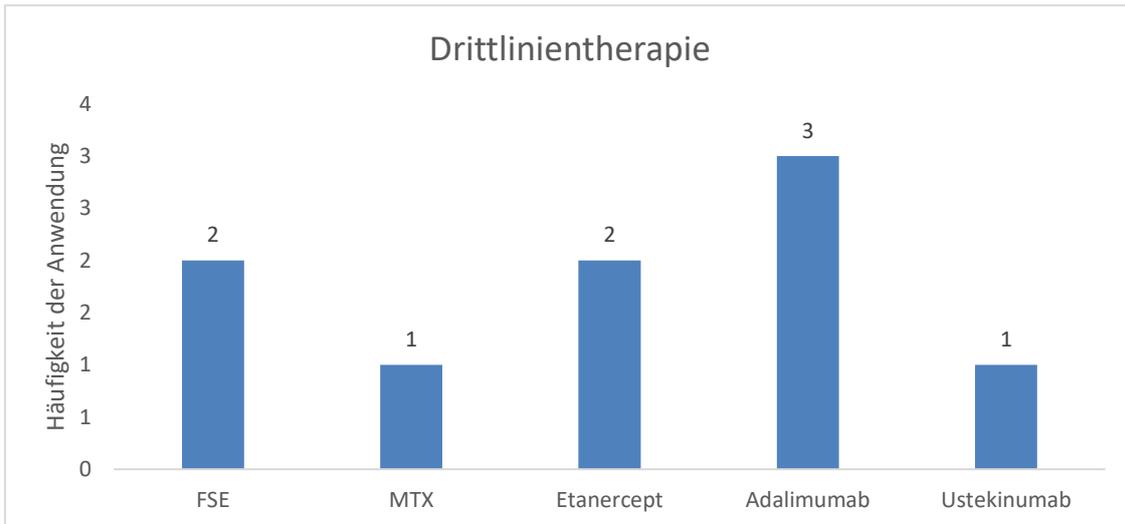


Abbildung 13. Verteilung der angewandten Systemtherapeutika in der Drittlinientherapie . In 3 Fällen erfolgte die Therapie mit Adalimumab, gefolgt von 2 Fällen mit FSE und Etanercept. MTX und Ustekinumab wurden jeweils einmalig angewandt.

In der Drittlinientherapie erhielten 30% (3 von 9) der Patienten Adalimumab, welches eine der niedrigsten mittleren Behandlungsdauern von 4,6 Monaten aufwies. Es sollte beachtet werden, dass ein Patient, welcher Adalimumab erhielt, direkt nach Therapieeinleitung nicht erneut zur Verlaufskontrolle erschien. Adalimumab zeigte neben Ustekinumab die höchste Therapieadhärenz. Erneute Therapiewechsel erfolgten bei FSE, MTX, Etanercept und Adalimumab (siehe Tabelle 14). Im Verlauf der Erst- bis zur Drittlinientherapie erhielten 8 Patienten eine Systemtherapie mit Biologicals. Auf Grund der sinkenden Fallzahlen (insgesamt, sowie relativ hinsichtlich der Therapeutika) wurde die epidemiologische Auswertung an dieser Stelle beendet.

Tabelle 14. Zusammenfassung der Eckdaten der Drittlinientherapie . FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

Zusammenfassung Drittlinientherapie				
	Anzahl	Mittlere Behandlungsdauer	Anzahl der Therapiewechsel	Anzahl der Therapiefortführung
FSE	2	9 Monate	2	0
MTX	1	5 Monate	1	0
Etanercept	2	10,5 Monate	2	0
Adalimumab	3	4,6 Monate	1	2
Ustekinumab	1	33 Monate	0	1

3.2.3 Systemtherapie – Überleben

3.2.3.1 Systemtherapie – Überleben: Erstlinientherapie

In der Initialtherapie erfolgte die Einnahme von FSE bei 34 Patienten und MTX bei 5 weiteren Patienten. Es zeigte sich eine mediane Behandlungsdauer für FSE von 28 Monaten und für MTX von 26 Monaten. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht. Die maximale Behandlungsdauer belief sich auf 110 Monate für FSE und 68 Monate für MTX in der Erstlinientherapie (siehe Abbildung 14).

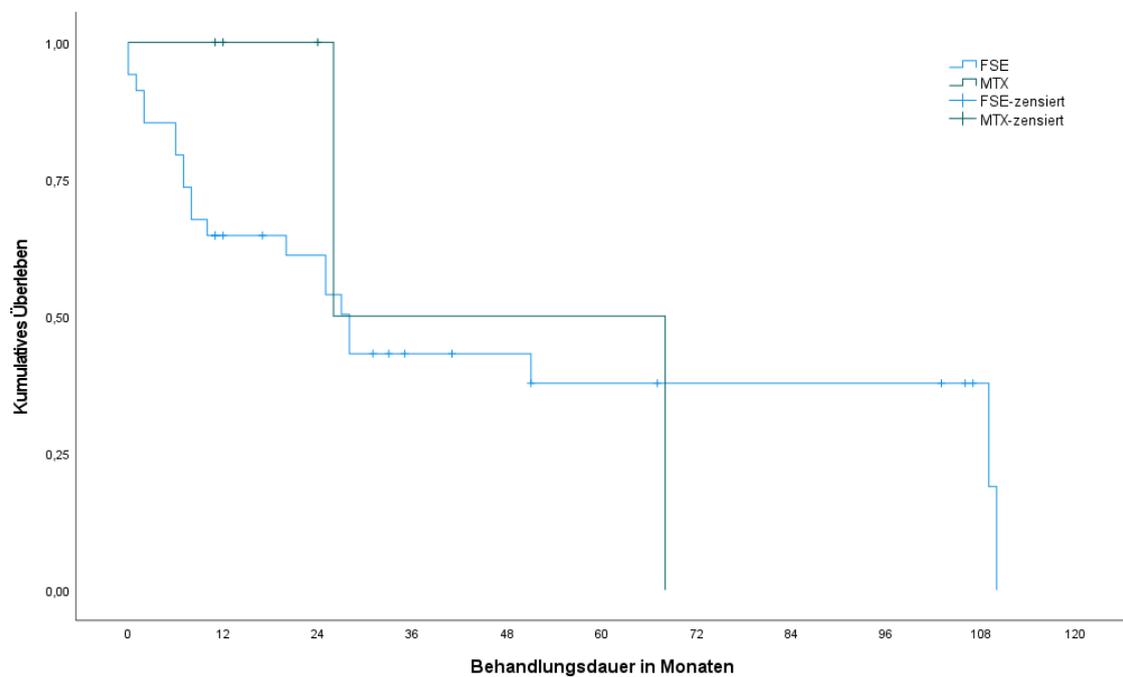


Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurve der Erstlinientherapie, zensierte Ereignisse beschreiben eine Therapiebeendigung. Es zeigten sich nah beieinander liegende mediane Behandlungsdauern von FSE und MTX mit jeweils 28 und 26 Monaten. Maximale Behandlungsdauern beliefen sich auf 110 Monate für FSE und 68 Monate für MTX. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

3.2.3.2 Systemtherapie – Überleben: Zweitlinientherapie

Nach Einleitung der Erstlinientherapie erfolgten 22 Therapiewechsel, welche im Rahmen der Zweitlinientherapie analysiert wurden. Auf Grund der beginnenden Heterogenisierung der Systemtherapie in der Zweitlinientherapie mit Patientenzahlen von ≤ 2 für die restlichen Therapeutika (siehe Tabelle 11) wurde primär nur MTX ausgewertet. Die mediane Behandlungsdauer von MTX in der Zweitlinientherapie belief sich auf 25 Monate mit einer maximalen Behandlungsdauer von 48 Monaten (siehe Abbildung 15).

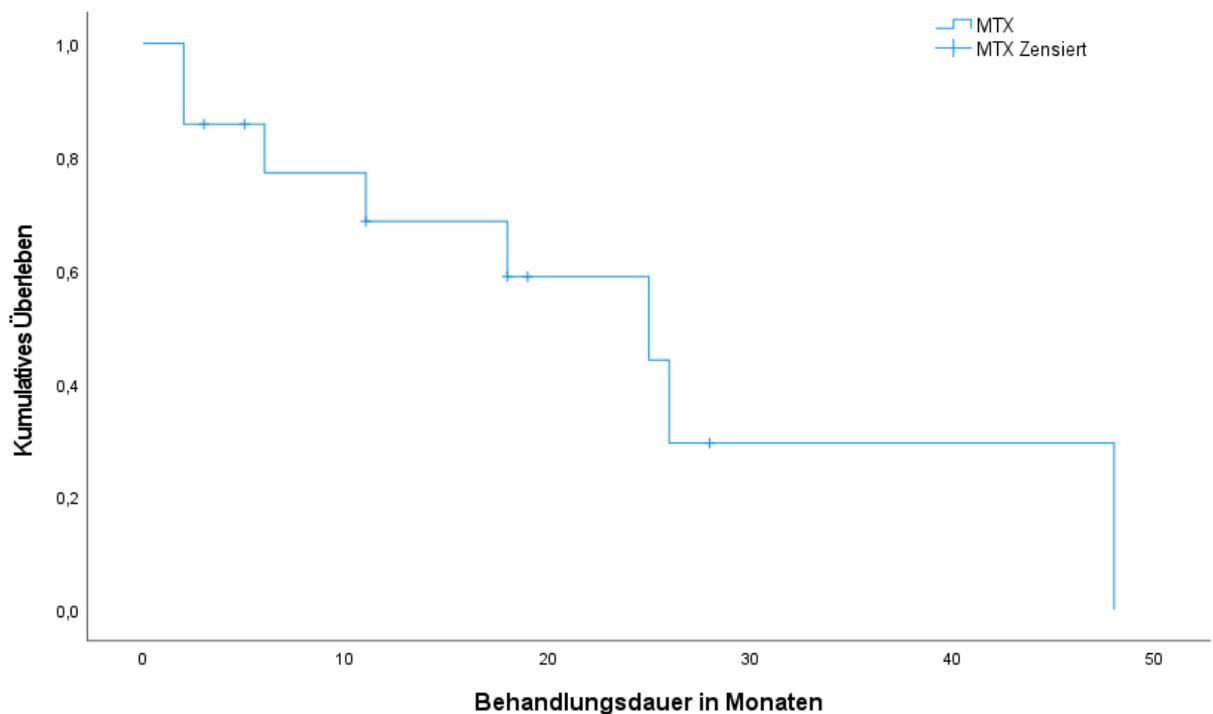


Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurve der Zweitlinientherapie , zensierte Ereignisse beschreiben eine Therapiebeendigung. Mediane Behandlungsdauer von 25 Monaten unter Zweitlinientherapie mit MTX sowie eine maximale Behandlungsdauer von 48 Monaten. MTX = Methotrexat

3.2.3.3 Systemtherapie – Überleben: Drittlinientherapie

Nach der Einleitung der Zweitlinientherapie erfolgten 9 weitere Therapiewechsel. Auf Grund der weiteren Abnahme der Fallzahlen in der Drittlinientherapie ließ sich keine anschauliche Überlebenskurve zeichnen.

3.2.4 Systemtherapie – Fumarsäureester und Methotrexat

Auf Grund der höheren Fallzahlen für FSE und MTX wurde das Überleben näher betrachtet. Kombiniert man die Kaplan-Meier-Kurven für FSE, MTX in der Erstlinien und Zweitlinientherapie ergeben sich folgende Kurven (siehe Abbildung 16). Es zeigte sich eine Verkürzung der maximalen und medianen Therapiedauer für MTX, wenn dieses als Zweitlinientherapie oder Folgetherapie verabreicht wurde.

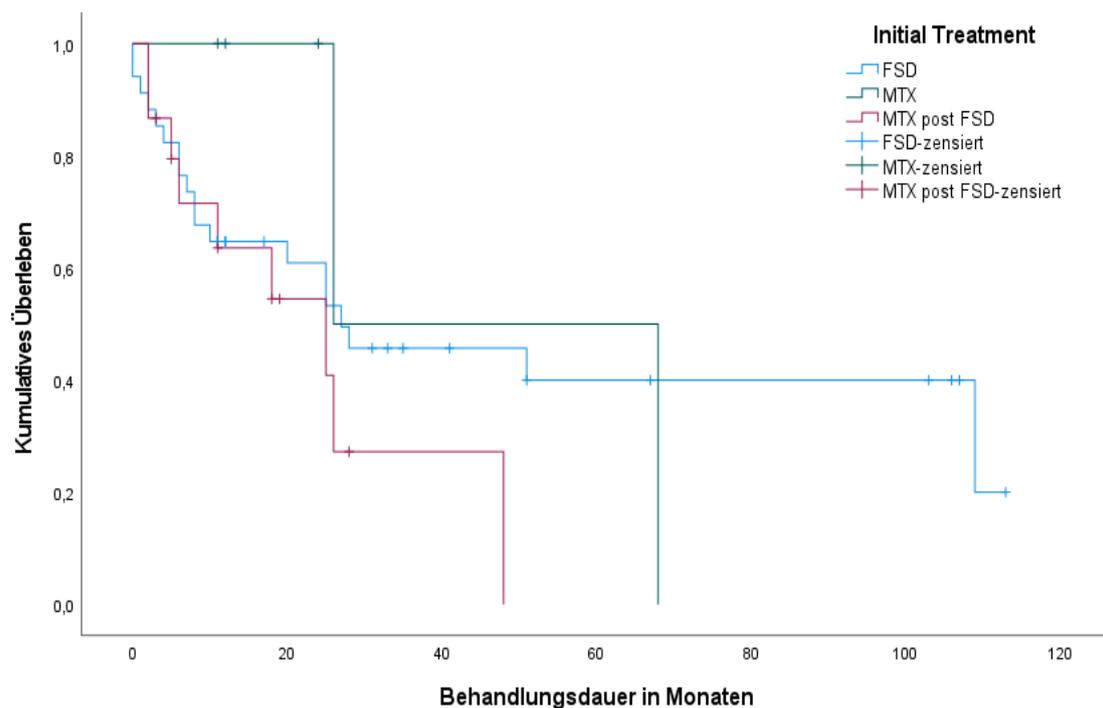


Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurven der Therapie mit FSE, MTX sowie MTX post FSE. Zensierte Ereignisse beschreiben eine Therapiebeendigung. Mediane Behandlungsdauern von 28 Monate für FSE, 26 Monate für MTX in der Erstlinientherapie und 25 für MTX in der Zweitlinientherapie. Maximale Behandlungsdauern beliefen sich auf 113 Monate für FSE, 68 Monate für MTX in der Erstlinientherapie und 48 Monate für MTX in der Zweitlinientherapie. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

3.3 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde auf zwei Arten beurteilt. Auf Grund der verhältnismäßig hohen Dokumentationsrate des PASI Scores für Patienten mit systemischer Therapie ergab sich die Möglichkeit zur Bestimmung der Zeiträume, welche benötigt wurden, um eine PASI-75 und PASI-90+ Antwort zu erzielen. Eine PASI-x Antwort bezeichnet den Rückgang des PASI um x%, bei einer PASI-75 Antwort erwartet man daher eine Reduktion des PASI relativ zum Ausgangswert von 75%.

Wir wählten zusätzlich den PASI-90+, um Verläufe mit niedrigem PASI bei Therapiestart und nachfolgend abgeheilten Befund sowie hohem PASI beim Therapiestart mit im Verlauf größtenteils bestehender Abheilung zusammenzufassen (siehe Tabelle 15).

*Tabelle 15. PASI-Antwort für FSE und MTX . *FSE in der Zweitlinientherapie erfolgte mit Umstellung des Präparats innerhalb der Stoffklasse. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, tPASI-75(m) = Zeit zur PASI-75 Antwort in Monaten, tPASI-90(m) = Zeit zur PASI-90 Antwort in Monaten*

	PASI-Antwort für FSE und MTX					
	Erstlinientherapie		Zweitlinientherapie		Drittlinientherapie	
	FSE	MTX	FSE	MTX	FSE	MTX
PASI 75	6 (17,6%)	2 (40%)	0	2 (14,3%)	0	0
PASI 90+	13 (38,2%)	1 (20%)	0	0	0	0
unzureichende PASI-Antwort	15 (44,1%)	2 (40%)	2* (100%)	12 (85,7%)	2 (100%)	1 (100%)
Gesamt	34	5	2	14	2	1
tPASI-75 (m)	13,14	28,33		13,5		
tPASI-90 (m)	11,0	11,0				

Für FSE zeigte sich in der Initialtherapie bei 38,2% (13 von 34) der Patienten eine PASI-90+ Antwort, bei 17,6% (6 von 34) weiteren Patienten konnte eine PASI-75 erzielt werden. Eine PASI-75 Antwort wurde nach einer mittleren Behandlungsdauer von 13,14 Monaten erreicht. Eine PASI-90+ Antwort stellte sich im Mittel nach 11 Monaten ein. Weder in der Zweit- noch Drittlinientherapie zeigte sich eine PASI-Antwort für FSE. Für mehr als die Hälfte (n=19, 55,9%) der Patienten ließ sich demnach eine PASI-75 Antwort oder besser erzielen. Für die restlichen 15 Patienten wurde im weiteren Therapieverlauf kein PASI oder keine ausreichende Besserung dokumentiert.

60% (3 von 5) der Patienten, welche MTX in der Erstlinientherapie erhielten zeigten eine PASI-75 oder eine bessere Antwort. Ein Patient erzielte eine PASI-

90+ Antwort in 11 Monaten, zwei Patienten eine PASI-75 Antwort. Die mittlere Behandlungsdauer für eine PASI-75 Antwort belief sich auf 28,33 Monate. In der Zweitlinientherapie erzielten 14,3% (2 von 14) der Patienten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 13,5 Monaten eine PASI-75 Antwort. In der Drittlinientherapie zeigte sich keine PASI-Antwort auf MTX.

Insgesamt ließ sich unter MTX für 25% (5 von 20) der Patienten eine PASI-75 Antwort oder besser erzielen. Für die restlichen 15 Patienten wurde im weiteren Therapieverlauf kein PASI oder keine ausreichende Besserung dokumentiert.

Auf Grund der nicht durchgängig durchgeführten PASI-Dokumentation in der Gesamtpopulation wurde zusätzlich der IGA herangezogen. Zur weiteren Analyse des Therapieansprechens wurde eine weitere Auswertung über eine IGA-0 und IGA-1 Antwort gewählt. Rein rechnerisch kann jegliche Reduktion des IGA auf 0 einer PASI-100 Antwort gewertet werden, da ein IGA von 0 einem PASI von 0 (komplett abgeheilt) entspricht. Die rechnerische Annäherung für die IGA-1 Antwort ist auf Grund der Spannweite der PASI-Werte im IGA 2-4 Bereich schwieriger. Je nach ausgehender IGA-Punktzahl entsteht eine höhere Differenz und damit eine bessere Therapieantwort. Vereinfacht kann im besten Fall eine IGA-1 Antwort einem PASI-90+ entsprechen, jedoch im schlechtesten Fall nicht mal einem PASI-10 gleichkommen.

*Tabelle 16. IGA-Antwort für FSE und MTX . *FSE in der Zweitlinientherapie erfolgte mit Umstellung des Präparats innerhalb der Stoffklasse. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, tIGA-1(m) = Zeit zur IGA-1 Antwort in Monaten, tIGA-0(m) = Zeit zur IGA-0 Antwort in Monaten, IGA Investigator Global Assessment*

	IGA-Antwort für FSE und MTX					
	Erstlinientherapie		Zweitlinientherapie		Drittlinientherapie	
	FSE	MTX	FSE	MTX	FSE	MTX
IGA-1 Antwort	8 (23,5%)	3 (60%)	0	4 (28,6%)	0	0
IGA-0 Antwort	13 (38,2%)	1 (20%)	2* (100%)	4 (28,6%)	0	0
keine IGA Antwort	13 (38,2%)	1 (20%)	0	6 (42,9%)	2 (100%)	1 (100%)
Gesamt	34	5	2*	14	2	1
tIGA-1 (m)	3,87	9,13		5,0		
tIGA-0 (m)	12,69	21,0	2,5	12,25		

Patienten, welche FSE erhielten, erzielten in der Erstlinientherapie in 61,8% (21 von 34) eine IGA-1 oder bessere Antwort. In 38,2% (12 von 34) der Patienten

konnte eine IGA-0 Antwort erreicht werden. Eine IGA-1 Antwort wurde nach einer mittleren Behandlungsdauer von 3,87 Monaten erreicht und eine IGA-0 Antwort in 12,69 Monaten. In der Zweitlinientherapie zeigte sich in zwei Fällen, nach Therapieumstellung innerhalb der FSE, eine IGA-0 Antwort, im Mittel nach 2,5 Monaten. In der Drittlinientherapie ergab sich keine IGA-Antwort auf FSE. Insgesamt erzielten 61,8% (21 von 34) der Patienten eine IGA-1 oder bessere Antwort unter FSE.

Für Patienten unter Therapie mit MTX zeigten sich in der Erstlinientherapie bei 60% (3 von 5) der Patienten eine IGA-1 Antwort und bei 20% (1 von 5) der Patienten eine IGA-0 Antwort. Eine IGA-1 Antwort wurde im Mittel nach 9,13 Monaten erreicht und die IGA-0 Antwort nach 21,0 Monaten. In der Zweitlinientherapie erzielten 28,6% (4 von 14) der Patienten eine IGA-1 Antwort und weitere 28,6% (4 von 14) der Patienten eine IGA-0 Antwort nach einer mittleren Behandlungsdauer von jeweils 5,0 und 12,25 Monaten. In der Drittlinientherapie zeigte sich keine IGA-Antwort auf MTX.

Für 60% (12 von 20) der Patienten, welche MTX erhielten, ließ sich eine IGA-1 oder bessere Antwort erheben.

Auf Grund der schwierigen Beurteilung der IGA-1 Antwort erfolgte eine weitere Auswertung der IGA-Scores über die Bestimmung des Quotienten der IGA-Differenz mit dem IGA bei Therapiestart, welcher sich wie folgt berechnet:

$$\Delta IGA_Q = \frac{IGA_S - IGA_T}{IGA_S}$$

Es wird die Differenz zwischen den IGAs (IGA bei Start der Therapie) und des IGA_T (IGA bei Erreichen eines „Target“, z.B. Therapieabbruch oder LTF) berechnet und durch den IGAs (IGA bei Start der Therapie) geteilt.

Durch den hierdurch erhaltenen Quotienten (ΔIGA_Q) lässt sich die IGA-1 Antwort besser darstellen und beurteilen, da bei einer IGA-1 Antwort pro Ausgangs-IGA jeweils mathematisch nur ein Quotient möglich ist:

$$0,5 = \frac{2 - 1}{2}$$

$$0,66 = \frac{3 - 1}{3}$$

$$0,75 = \frac{4 - 1}{4}$$

Ein Quotient von 0,66 lässt sich demnach nur der IGA-1 Antwort bei einem Ausgangs-IGA von 3 zuteilen und ein Quotient von 0,75 lässt sich einer IGA-1 Antwort bei einem Ausgangs-IGA von 4 zuteilen.

Auf Grund der durchgängig erhobenen IGA-Scores kann ein Patient mehrere Quotienten zu verschiedenen Zeitpunkten besitzen, so dass der niedrigste Quotient, falls mehrere vorlagen, per Patient gekürzt wurde (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. Tabellarische Darstellung des Δ IGA/StartIGA-Quotienten für FSE und MTX in der Erst-, Zwei- und Drittlinientherapie sowie auch der mittleren Behandlungsdauer zur Bestimmung des Quotienten. IGA = Investigator Global Assessment, Δ IGA = delta Investigator Global Assessment, nPatienten = Anzahl der Patienten im Behandlungszeitraum, FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, t Δ 0,66 (m) = Zeit zum Erreichen des 0,66 Quotienten in Monaten, t Δ 0,75 (m) = Zeit zum Erreichen des 0,75 Quotienten in Monaten, t Δ 1 (m) = Zeit zum Erreichen des 1 Quotienten in Monaten

**FSE in der Zweitlinientherapie erfolgte mit Umstellung des Präparats innerhalb der Stoffklasse.*

Δ IGA/StartIGA - Quotient für FSE und MTX

Δ IGA/IGA Quotient	Erstlinientherapie		Zweitlinientherapie		Drittlinientherapie	
	FSE	MTX	FSE	MTX	FSE	MTX
≤0,5	14 (44,1%)	1 (20%)	0	6 (42,9%)	2 (100%)	1 (100%)
0,66	4 (11,8%)	2 (40%)	0	4 (28,6%)	0	0
0,75	3 (8,8%)	1 (20%)	0	0	0	0
1	13 (38,2%)	1 (20%)	2* (100%)	4 (28,6%)	0	0
Gesamt	34	5	2*	14	2	1
t Δ 0,66 (m)	4,63	4		5		
t Δ 0,75 (m)	1,8	2				
t Δ 1 (m)	12,69	21	2,5	12,25		

Patienten, welche in der Erstlinientherapie FSE erhielten, erzielten in 58,8% (20 von 34) der Fälle einen Quotienten von 0,66 oder mehr, welches einer IGA-1 Antwort bei IGA von 3-4 bei Therapiestart oder einer IGA-0 Antwort entspricht. Ein 0,66-Quotient ließ sich im Mittel nach 4,63 Monaten erzielen; ein 0,75-Quotient nach 1,8 Monaten und ein 1-Quotient nach 12,69 Monaten. In der Zweitlinientherapie erzielten 100% (2 von 2) Patienten nach 2,5 Monaten mittleren Behandlungsdauer einen Quotienten von 1. In der Drittlinientherapie ergab sich bei 100% (2 von 2) der Patienten ein Quotient von ≤ 0,5.

Patienten, welche in der Erstlinientherapie MTX erhielten, erzielten in 80% (4 aus 5) der Fälle einen Quotienten von 0,66 oder mehr, welches einer IGA-1 Antwort bei IGA von 3-4 bei Therapiestart oder einer IGA-0 Antwort entspricht. Ein 0,66-Quotient ließ sich im Mittel nach 4 Monaten erzielen; ein 0,75-Quotient nach 2 Monaten und ein 1-Quotient nach 21 Monaten. In der Zweitlinientherapie erzielten 28,6% (4 von 14) der Patienten einen Quotienten von 0,66 nach mittlerer Behandlungsdauer von 5 Monaten; weitere 28,6% (4 von 14) erzielten einen Quotienten von 1 nach mittlerer Behandlungsdauer von 12,25 Monaten. In der Drittlinentherapie ergaben sich bei 100% (1 von 1) der Patienten ein Quotient von $\leq 0,5$.

3.4 Laborparameter

Zur Auswertung der Laborparameter erfolgte die Erstellung von Box-plots. Hierbei wurden unabhängig vom Datum der Vorstellung die Visiten während der Therapie unter FSE und MTX betrachtet. Hinsichtlich der Betrachtung muss darauf hingewiesen werden, dass mit fortlaufender Beobachtung weniger Datenpunkte verfügbar waren.

Auf Grund des retrospektiven Charakters der Auswertung erfolgte die Auswertung der Laborwerte pro Visite. Im Rahmen der Sprechstunde werden Visiten in der Regel alle 3 Monate (12 Wochen) geplant. In der Auswertung zeigte sich ein Mittelwert von 110 Tagen (15,7 Wochen) zwischen den Visiten der FSE-Patienten und 130 (18,6 Wochen) Tagen zwischen den Visiten der MTX-Patienten. Die mediane Zeit zwischen den Visiten belief sich auf 94 Tage für FSE-Patienten und 84 Tage für MTX-Patienten.

Zur Auswertung der Laborwerte wurden folgende Visitenfenster herangezogen:

Visite 1	Woche 0
Visite 2	Woche 12
Visite 3	Woche 24
Visite 4	Woche 48
Visite 8	Woche 96
Visite 12	Woche 144

Die angegebenen Zeitfenster sind als bestmögliche Annäherung zu verstehen.

Zur weiteren Beurteilung der Laborwerte wurden die Referenzbereiche des Zentrallabors des Zentrums für die verschiedenen Altersbereiche hinzugezogen. Der jüngste Patient in der Beobachtung erhielt ab dem 3. Lebensjahr eine Systemtherapie (FSE), daher konnten folgende Grenzwerte für die Auswertung aufgestellt werden (siehe Tabelle 18).

Es erfolgte die Auswertung der Leukozyten, Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Leber- sowie Nierenwerte bei potentiell auftretenden UAW unter immunsupprimierender Therapie mit FSE sowie MTX.

Tabelle 18. Referenzwerte des Zentrallabor des Universitätsklinikum Tübingen, welche für die im Rahmen der retrospektiven Analyse dokumentierten Laborwerte verwendet werden. LJ = Lebensjahr, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase

Laborwert	Untere Grenze	Obere Grenze	Einheit
Leukozyten weiblich			
- Leukozyten 3. bis Ende 5. LJ	5300	11500	1/ μ l
- Leukozyten 6. bis 12. LJ	4700	10300	1/ μ l
- Leukozyten 12. bis Ende 18. LJ	4800	10100	1/ μ l
Leukozyten männlich			
- Leukozyten 3. bis Ende 5. LJ	5300	11500	1/ μ l
- Leukozyten 6. bis 12. LJ	4500	10500	1/ μ l
- Leukozyten 12. bis Ende 18. LJ	4500	10000	1/ μ l
Lymphozyten absolut weiblich			
3. bis Ende 5. LJ	1200	7000	1/ μ l
6. bis 12. LJ	1100	3500	1/ μ l
12. bis Ende 18. LJ	1100	2800	1/ μ l
Lymphozyten absolut männlich			
3. bis Ende 5. LJ	1300	4700	1/ μ l
6. bis 12. LJ	1100	3400	1/ μ l
12. bis Ende 18. LJ	1000	2800	1/ μ l
Eosinophile absolut weiblich			
3. bis Ende 5. LJ	0	300	1/ μ l
6. bis 12. LJ	0	300	1/ μ l
12. bis Ende 18. LJ	0	300	1/ μ l
Eosinophile absolut männlich			
3. bis Ende 5. LJ	0	300	1/ μ l
6. bis 12. LJ	0	400	1/ μ l
12. bis Ende 18. LJ	0	400	1/ μ l
Kreatinin, enzymatisch			
Männer	0,6	1,1	mg/dl
Frauen	0,5	0,8	mg/dl
Kinder 1. - 6. Tag	0,3	1	mg/dl
Kinder 7. Tag - 12 Jahre	0,2	0,6	mg/dl
GPT			
Kinder			
< 11. Lebensjahr		< 39	U/l
< 17. Lebensjahr (männlich)		< 44	U/l
< 17. Lebensjahr (weiblich)		< 29	U/l
GGT			
Männer 13 - 19 Jahre		< 40	U/l
Frauen 13 - 19 Jahre		< 30	U/l
Kinder			
1 - 12 Jahre		< 25	U/l

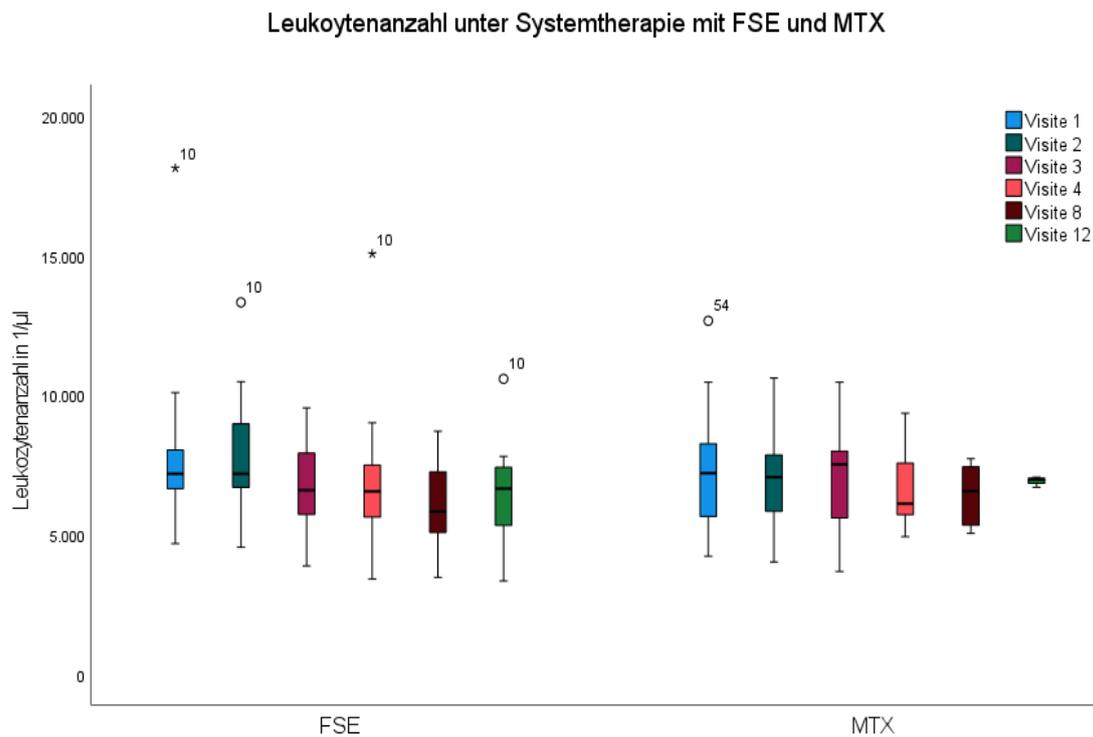


Abbildung 17. Leukozytenanzahl in 1/µl unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der Leukozytenverteilung unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

Während der Therapie mit FSE präsentierte sich zu keinem Zeitpunkt der Auswertung eine Leukopenie von $<3000/\mu\text{l}$, welches eine Indikation zum Therapieabbruch darstellen würde (siehe Abbildung 17).

Für das Patientenkollektiv, welches MTX erhielt, kam es bei einem Patienten zu einer alters- und geschlechtsadaptierten Leukopenie (siehe Abbildung 17).

Eine 17-jährige Patientin zeigte in der V2 Visite eine grenzwertige Leukopenie von $4770/\mu\text{l}$, welche sich im Verlauf ohne interventionelle Maßnahmen normalisierte.

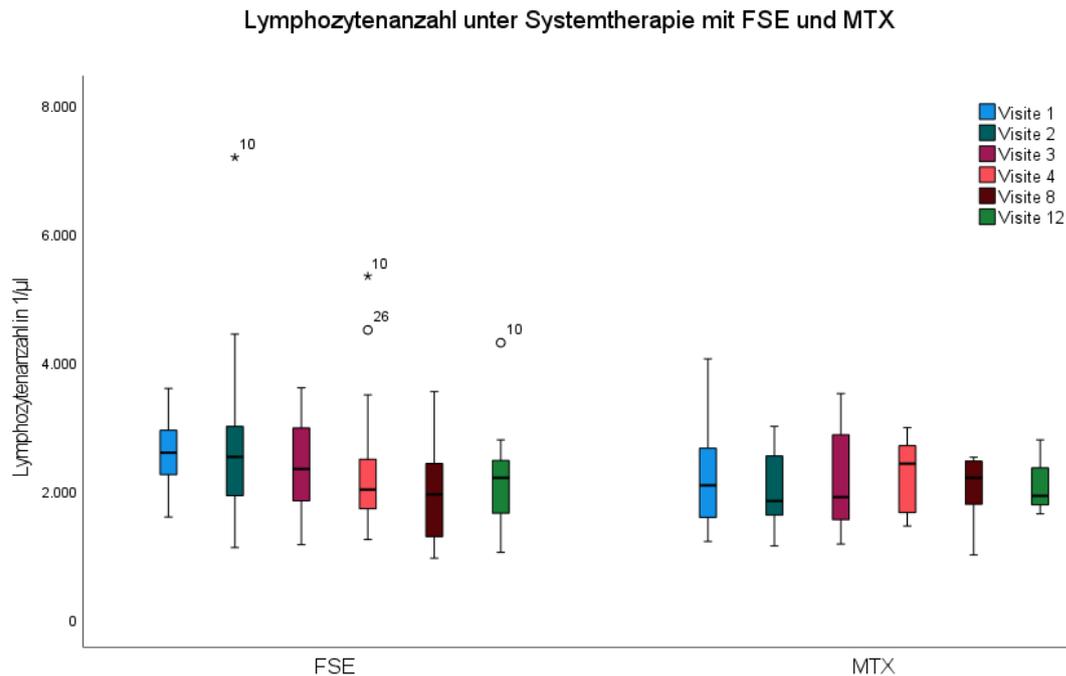


Abbildung 18. Lymphozytenanzahl 1/μl unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der Lymphozytenverteilung unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

Während der Therapie mit FSE präsentierte sich zu keinem Zeitpunkt der Auswertung eine Lymphozytopenie von $<700/\mu\text{l}$ unter Fumaderm bzw. $<1000/\mu\text{l}$ unter Skilarence, welches jeweils eine Indikation zum Therapieabbruch darstellen würde (siehe Abbildung 18).

Für das Patientenkollektiv unter MTX zeigte sich eine an die Altersgruppe und das Geschlecht angepasste Lymphopenie (siehe Abbildung 18).

Bei einem 17-jährigen Patienten wurde in der 8ten Visite eine Lymphopenie von $990/\mu\text{l}$ nachgewiesen. Die Lymphopenie verlief transient und bedurfte keiner weiteren Therapie oder Änderung des Therapieregimes.

Anzahl der eosinophilen Granulozyten unter Systemtherapie mit FSE und MTX

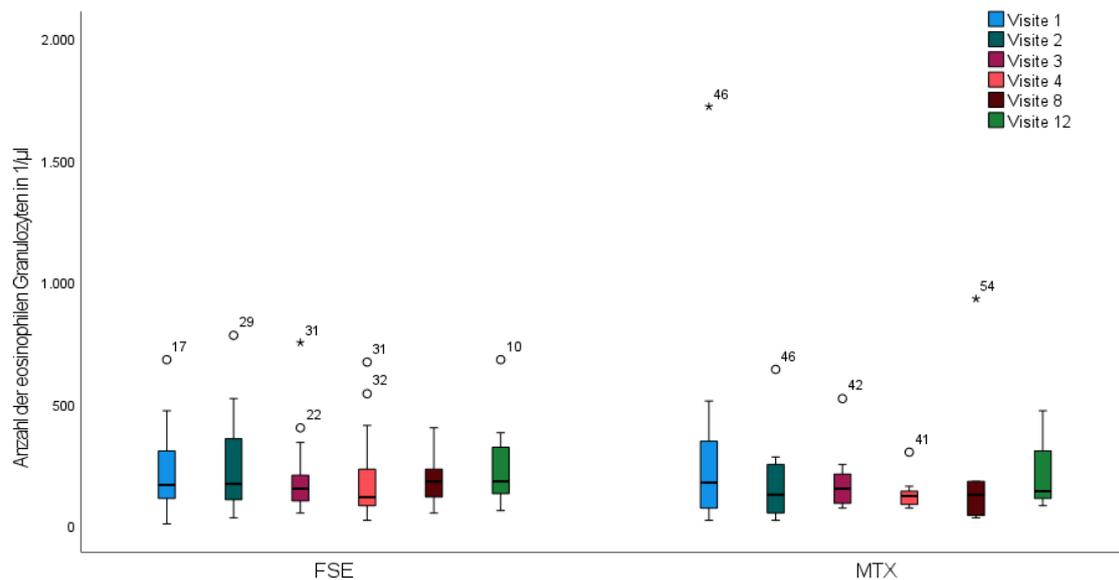


Abbildung 19. Verteilung der Eosinophilen Granulozyten 1/µl unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der Eosinophilen Granulozyten unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

Eosinophile Granulozyten fielen unter einer Therapie mit FSE mit einer breiten Streuung auf. Es wurden Werte von bis zu vierfacher Erhöhung (1590/µl) über dem Normbereich verzeichnet. Es zeigte sich ein Trend zur Normalisierung im Verlauf der Therapie (siehe Abbildung 19).

Eosinophile Granulozyten zeigten unter einer MTX-Therapie anfänglich eine hohe Varianz mit Werten bis zu 1720/µl, welche zur V6 stetig abnahmen und zur V12 erneut anstiegen (siehe Abbildung 19).

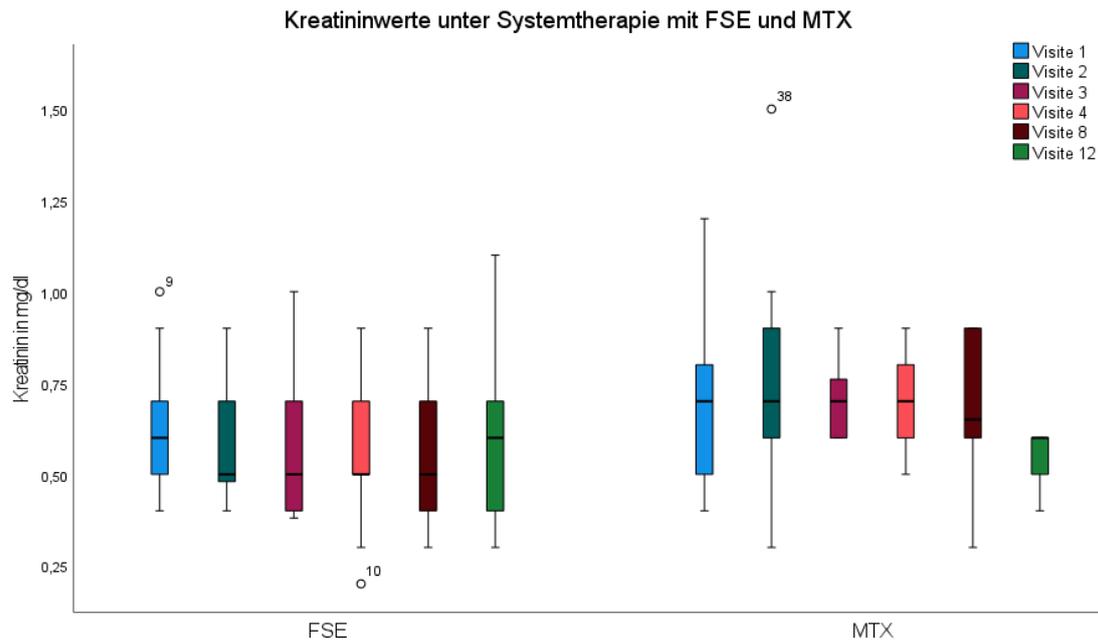


Abbildung 20. Kreatininwerte in mg/dl unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der Kreatininverteilung unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

Unter FSE zeigten sich bei zwei Patienten, an die Alters- und Geschlechtsgruppe angepasst, grenzwertig erhöhte Kreatininwerte (siehe Abbildung 20). Bei einem 10-jährigen Patienten zeigten sich in der V8 ein grenzwertig erhöhter Kreatininwert von 0,7mg/dl. Bei einem weiteren 10-jährigen Patienten zeigte sich ab V2 und V4 wiederholt grenzwertig erhöhte Kreatininwerte von 0,7mg/dl.

Für das Patientenkollektiv, welches MTX erhielt zeigten sich bei einem Patienten deutlich erhöhte Nierenwerte (siehe Abbildung 20).

Ein 24-jähriger Patient (Zustand nach 9 Jahren Therapie mit FSE) wies in V1 und V2 erhöhte Kreatininwerte von jeweils 1,2mg/dl und 1,5mg/dl auf. MTX wurde hiernach beendet.

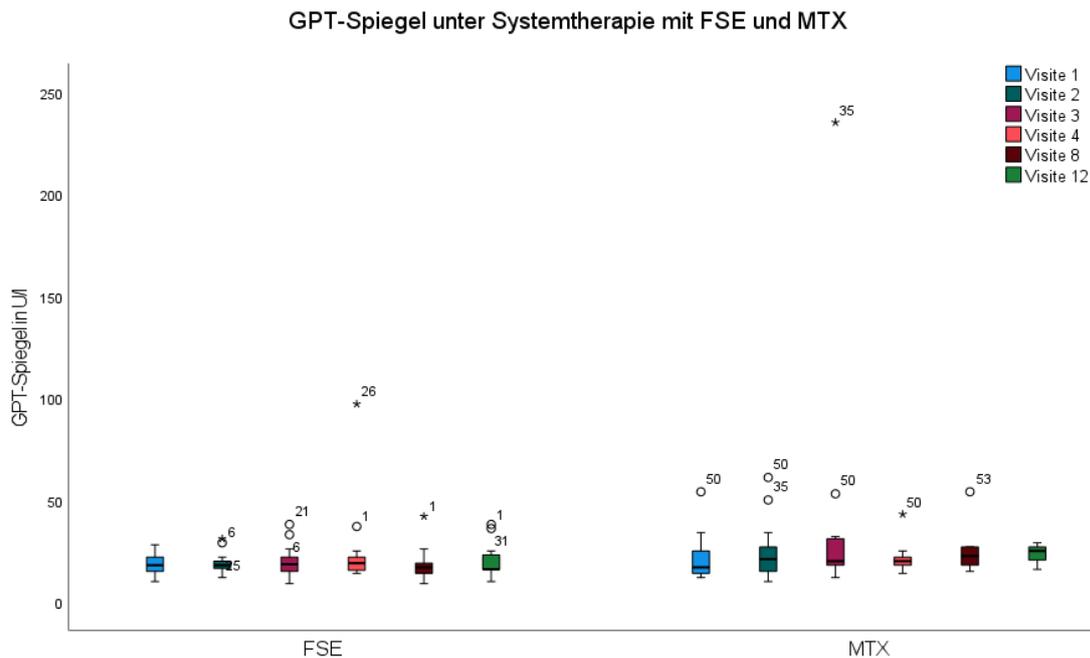


Abbildung 21. GPT-Spiegel 1/ μ l unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der Kreatininverteilung unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transferase, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

In der Beobachtung der Leberfunktionsparameter unter Therapie mit FSE zeigte sich in der V4 für das GPT ein einmaliger Anstieg auf 97 U/l bei einem 12-jährigen Patienten. Es erfolgte eine Dosisreduktion mit anschließender Normalisierung der Leberwerte. Für die restlichen Patienten ergaben sich alters- und geschlechtsspezifische Werte unterhalb der Normwerte (siehe Abbildung 21).

In der Beobachtung der Leberfunktionsparameter unter Therapie mit MTX zeigte sich für das GPT eine Erhöhung auf 235 U/l bei einem 26-jährigen Patienten (Z.n. 8 Jahren Therapiepause nach FSE) in V3. Die Therapie mit MTX wurde hiernach beendet (siehe Abbildung 21).

GGT-Werte unter Systemtherapie mit FSE und MTX

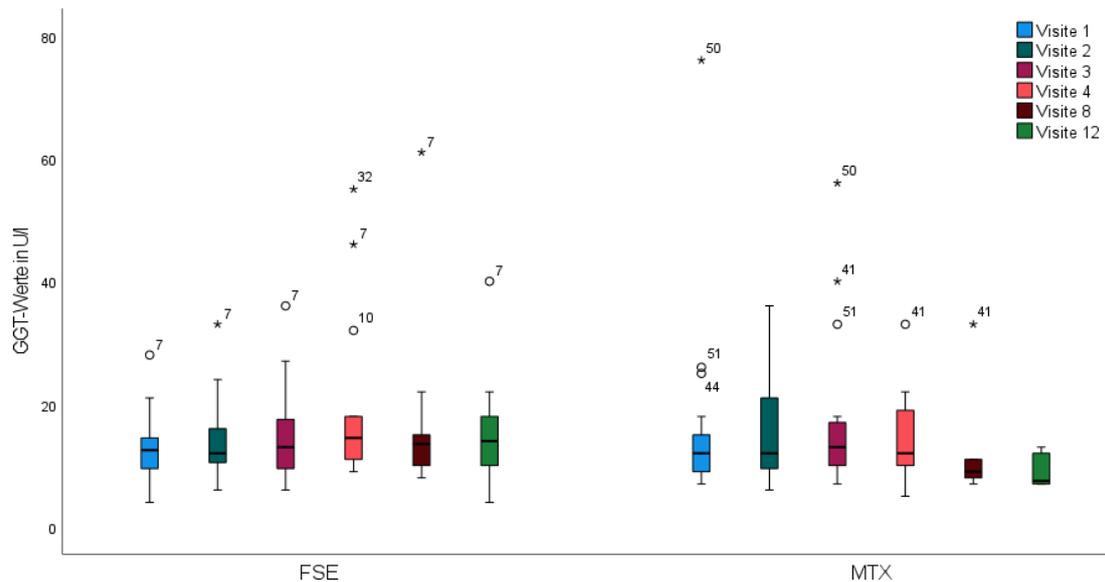


Abbildung 22. GGT-Verteilung in 1/ μ l unter Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat zur Visite 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Mit Boxplots erfolgt die Darstellung der GGT-Verteilung unter einer Systemtherapie mit Fumarsäureester und Methotrexat. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, * = extremer Ausreißer, ° = Ausreißer, begleitende Nummerierung zu den Ausreißern = SPSS interne Fallnummer

Für das Patientenkollektiv unter FSE ließen bei 3 Patienten grenzwertige GGT-Erhöhungen feststellen (siehe Abbildung 22).

Für einen 12-jährigen Patienten zeigte sich in der V4 eine erhöhte GGT von 55 U/l. Bei parallel ebenfalls erhöhten GPT wurde die Dosis reduziert. Im weiteren Verlauf normalisierte sich die GGT.

Bei zwei weiteren Patienten, jeweils 14 Jahre alt, wurden in der V4 grenzwertig erhöhte GGT-Werte von jeweils 46 U/l festgestellt. Es wurden keine Maßnahmen ergriffen.

Für das Patientenkollektiv unter MTX ließ bei 1 Patienten GGT-Erhöhungen feststellen (siehe Abbildung 22).

Bei einem 16-jährigen Patienten wurden in der V1. und V3 erhöhte GGT-Werte von jeweils 76 U/l und 56 U/l bestimmt. Es wurde keine therapeutischen Maßnahmen ergriffen.

3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

3.5.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – FSE und MTX

Für Patienten, welche FSE erhielten, wurden in 76,5% (26 von 34) der Fälle im Verlauf der Therapie Nebenwirkungen dokumentiert. Eine Mehrfachnennung war möglich und erfolgte bei 30,8% (8 von 26) der Patienten mit UAW. Führend waren gastrointestinale UAW mit Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhöen, welche insgesamt 16-mal auftraten. Ein Flush trat 14-mal auf, seltener zeigten sich Veränderungen im Differentialblutbild, Leberwerte oder eine Allgemeinsymptomatik mit Abgeschlagenheit oder generellem Unwohlgefühl (siehe Abbildung 23).

Unter einer Therapie mit MTX entwickelten bei 55% (11 von 20) der beobachteten Patienten UAW. Eine Mehrfachnennung war möglich und erfolgte bei 27,2% (3 von 11) der Patienten mit UAW. Hierbei zeigten sich 5-mal gastrointestinale Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhöe) sowie 4-mal eine Allgemeinsymptomatik (Abgeschlagenheit, Unwohlgefühl). Blutbildveränderungen mit Verschiebung der weißen Blutkörperchen traten 2-mal auf. Leber- und Nierenwerte zeigten sich jeweils 1-mal erhöht. Gehäufte Infekte traten unter MTX 1-mal auf (siehe Abbildung 23).

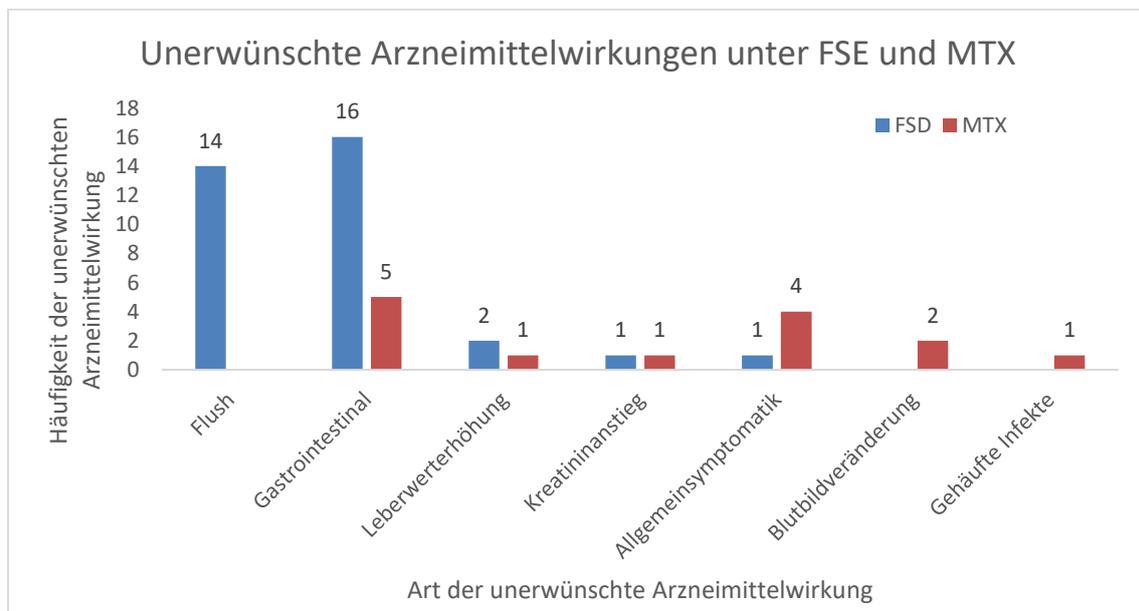


Abbildung 23. Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Therapie mit FSE und MTX. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat

3.5.2 Therapieabbrüche mit UAW im Verlauf

3.5.2.1 FSE

Von den insgesamt 26 Patienten, welche unter FSE UAW entwickelten, brachen in der Erstlinientherapie 12 Patienten die Therapie nach 0 bis 110 Monaten ab. 6 Therapieabbrüche ereigneten sich nach einer mittleren Behandlungsdauer von 4 Monaten. 3 Therapieabbrüche ereigneten sich nach einer mittleren Behandlungsdauer nach 25 Monaten. Die letzten 2 Therapieabbrüche ereigneten sich jeweils nach 51 und 110 Monaten Therapie.

In 4 Fällen erfolgte der Therapieabbruch in der Erstlinientherapie von FSE aus anderen Gründen: Beim ersten Patienten wurde eine PsA diagnostiziert und die Therapie daher auf MTX umgestellt. Der zweite Patient besuchte unser Zentrum für 9 Jahre nicht und es wurde eine Gelenkbeteiligung festgestellt, so dass ein Therapiewechsel auf MTX stattfand. Der dritte Patient besuchte unser Zentrum für 10 Jahre nicht und es wurde auswärts die Therapie beendet. Beim vierten Patienten wurde das Medikament durch den Hausarzt innerhalb der Stoffklasse gewechselt.

Bei einem Patienten zeigte sich keine ausreichende Wirkung (keine Besserung des Hautbefundes), bei 3 weiteren Patienten trat ein Wirkverlust (Verschlechterung des Hautbefundes nach vorheriger Besserung) ein.

Bei 1 Patienten, welcher die Erstlinientherapie abbrach, bildeten sich keine UAW aus. Unser Zentrum wurde jedoch für 8 Jahre nicht besucht und die Therapie auswärts beendet.

In der Zweitlinientherapie ereigneten sich keine Therapieabbrüche unter FSE.

FSE wurde in der Drittlinientherapie erneut bei 2 weiteren Patienten, welche zuvor ein anderes FSE-Präparat in der Erstlinientherapie erhalten haben, verwendet. Es erfolgte der Therapieabbruch bei UAW nach 2 Monaten und bei Wirkverlust nach 16 Monaten (siehe Tabelle 19).

6 Patienten, welche UAW im Verlauf der Therapie entwickelten, führten FSE bis zum LTF mit einer mittleren Behandlungsdauer von 50,6 Monaten durch.

Weitere 7 Patienten entwickelten keine UAW im Verlauf der Therapie mit FSE und führten diese mit zum LTF mit einer mittleren Behandlungsdauer von 41,6 Monaten durch.

Tabelle 19. Zusammenfassende Darstellung der Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter FSE zusammen mit etwaigen UAW. Jegliche Therapieabbrüche ereigneten sich im Rahmen der Erst- und Drittlinientherapie. FSE = Fumarsäureester, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung
 * = Auftreten im Rahmen der Drittlinientherapie

Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter FSE

		Therapieabbruch		Grund für den Therapieabbruch			
		Kein Abbruch	Abbruch	Andere	Wirkverlust	UAW	keine Wirkung
UAW unter FSE	Keine	7	1	1	0	0	0
	Flush	2	6	1	2	3	0
	Gastrointestinal-symptomatik	1	7	1	0	6	0
	Leberwerterhöhung	0	1	0	0	1	0
	Kreatininanstieg	0	1	0	0	0	1
	Kombination aus 2 UAW	3	6	2	1	3	0
Gesamt		13	22	5	3	13	1

Therapeutische Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement ließen sich in 3 Kategorien aufteilen. Keine Änderung der Therapie, Dosisänderung und Therapieabbruch.

Bei 50% der Patienten (13 von 26), welche UAW im Verlauf der Therapie mit FSE entwickelten, wurde die Therapie auf Grund von UAW abgebrochen. Bei jeweils 19,2% (5 von 26) wurde entweder keine Änderung an der Therapie vorgenommen, oder die Dosierung von FSE reduziert. Bei 7,7% (2 von 26) Patienten erfolgte eine Dosiserhöhung. Bei einem Patienten erfolgte leider keine Dokumentation über das UAW-Management, die Therapie wurde jedoch im weiteren Verlauf abgebrochen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20. Therapiemaßnahmen für UAW unter FSE. UAW = Ungewünschte Arzneimittelwirkung, FSE = Fumarsäureester

Therapiemaßnahmen für UAW unter FSE

		Keine Änderung der Therapie	Dosisverringerung	Dosiserhöhung	Therapieabbruch	keine Doku
		UAW unter FSE	Flush	2	2	0
Gastrointestinal-symptomatik	2		0	0	6	0
Leberwerterhöhung	0		0	0	1	0
Kreatininanstieg	1		0	0	0	0
Kombination aus 2 UAW	0		3	2	4	0
Gesamt		5	5	2	13	1

Bei zwei Patienten zeigten sich Leberwerterhöhungen, welche bei einer 10-jährigen Patienten zum Therapieabbruch führte. In der 10. Visite zeigte sich ein GPT von 516 U/l, wonach die Therapie mit FSE beendet wurde. Bei gutem Hautbefund erfolgte keine weitere Systemtherapie bis zum LTF. Im Fall des anderen Patienten erfolgte bei einer GPT von 97 U/l eine Dosisreduktion.

Bei einem 22-jährigen Patienten konnte in der 37. Visite eine Kreatininerhöhung auf 1,3mg/dl festgestellt werden. Therapeutische Maßnahmen wurden zu dem Zeitpunkt nicht ergriffen. In den folgenden Kontrollen zeigten sich hochnormale Werte von 0,9 - 1,0 mg/dl bis sich in der 40. Visite (9 Jahren Therapie) erneut eine Erhöhung auf 1,2mg/dl zeigte. Hiernach wurde die Therapie, primär bei mangelnder Wirkung, beendet.

3.5.2.2 MTX

Von den insgesamt 11 Patienten, welche unter MTX UAW entwickelten, brach in der Erstlinientherapie 1 Patient die Therapie nach 26 Monaten ab. Ein weiterer Patient mit UAW führte MTX in der Erstlinientherapie bis zum LTF nach 12 Monaten Therapie fort.

In der Zweitlinientherapie kam es bei weiteren 6 Patienten zum Therapieabbruch nach einer mittleren Therapiedauer von 21,7 Monaten. Von drei Patienten, welche die Zweitlinientherapie mit MTX auf Grund einer nicht ausreichenden Wirkung abbrachen, kam es bei 1 Patienten zum Auftreten von UAW.

In der Drittlinientherapie kam es zu einem Therapieabbruch auf Grund einer ausbleibenden Wirkung der MTX-Therapie nach 5 Monaten Therapie.

2 Patienten, welche UAW im Verlauf der Zweitlinientherapie entwickelten, führten MTX mit einer mittleren Behandlungsdauer von 13,7 Monaten bis zum LTF fort.

Weitere 4 Patienten entwickelten keine UAW im Verlauf der Therapie mit MTX und führten diese mit zum LTF mit einer mittleren Behandlungsdauer von 13,5 Monaten fort (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21. Zusammenfassende Darstellung der Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter MTX zusammen mit etwaigen UAW. MTX =Methotrexat, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung

Therapieabbrüche im Therapieverlauf unter MTX

		Therapieabbruch		Grund für den Therapieabbruch		
		Kein Abbruch	Abbruch	Wirkverlust	UAW	keine Wirkung
UAW unter MTX	Keine	6	3	1	0	2
	Gastrointestinalsymptomatik	1	2	0	2	0
	Blutbildveränderung	1	0	0	0	0
	Leberwerterhöhung	0	1	0	1	0
	Kreatininanstieg	0	1	0	0	1
	Allgemeinsymptomatik	1	0	0	0	0
	Gehäufte Infekte	0	1	0	1	0
	Kombination aus 2 UAW	0	3	0	3	0
Gesamt		9	11	1	7	3

Therapeutische Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement bei MTX lassen sich in 4 Kategorien aufteilen: keine Änderung der Therapie, Dosisänderung, Oralisierung und Therapieabbruch.

Bei 63,6% (7 von 11) der Patienten, welche UAW unter einer Therapie mit MTX entwickelten, wurde die Therapie auf Grund von UAW abgebrochen. Bei jeweils 9,1% (1 von 11) der Patienten wurden entweder keine Maßnahmen ergriffen, die Dosis von MTX erhöht oder die Einnahme oralisiert. Bei einem Patienten erfolgte keine Dokumentation über das Nebenwirkungsmanagement, die Therapie wurde jedoch fortgeführt (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22. Therapiemaßnahmen für UAW unter MTX. UAW = Ungewünschte Arzneimittelwirkung, MTX = Methotrexat

Therapiemaßnahmen für UAW unter MTX

		keine Änderung der Therapie	Therapiemaßnahmen				keine Doku
			Dosiserhöhung	Therapieabbruch	Oralisierung		
UAW unter MTX	Gastrointestinalsymptomatik	0	1	2	0	0	
	Blutbildveränderung	0	0	0	0	1	
	Leberwerterhöhung	0	0	1	0	0	
	Kreatininanstieg	1	0	0	0	0	
	Allgemeinsymptomatik	0	0	0	1	0	
	Gehäufte Infekte	0	0	1	0	0	
Kombination aus 2 UAW	0	0	3	0	0		
Gesamt		1	1	7	1	1	

Bei einem 10-jährigen Patienten zeigte sich in der 19. Visite eine transiente Leukopenie von 3670 U/l. Es wurden keine Therapiemaßnahmen dokumentiert. Die Therapie mit MTX wurde fortgesetzt.

Bei einem 17-jährigen Patienten wurde in der 8ten Visite eine Lymphopenie von 990/ μ l nachgewiesen. Die Lymphopenie verlief transient und bedurfte keiner weiteren Therapie oder Änderung des Therapieregimes. Die Therapie wurde im weiteren Verlauf wegen anderen UAW (Allgemeinsymptomatik) beendet.

Bei einem 26-jährigen Patienten zeigte sich in der 3ten Visite ein GPT von 235 U/l. Die Therapie mit MTX wurde danach beendet.

Bei einem 24-jährigen Patienten konnte in der 2. Visite unter MTX eine Kreatininerhöhung auf 1,5mg/dl festgestellt werden. MTX wurde hiernach beendet, jedoch primär auf Grund einer ausbleibenden Wirkung.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

Anders als in der von Augustin et al. nachgewiesenen, mit dem Alter linear ansteigenden Prävalenz (Augustin et al. 2010)¹, präsentierten sich in unserer Auswertung eine höhere Fallzahl für Patienten um das 7. bis 9. Lebensjahr. In Betrachtung der Fallzahlen (2549 vs. 440) werden jedoch höhere Fallzahlen benötigt, um hier einen direkten Vergleich anstreben zu können.

Eine weitere Analyse beschrieb in 260 Kindern die höchste Rate an männlichen Patienten in der Altersgruppe von 16-17 Jahren mit 55,7%, während weibliche Patienten in der Altersgruppe von 4-7 mit einem Anteil von 72,97% überlagen (Murzina et al. 2020)¹⁹. Im Gegenzug dazu zeigte sich bei uns in diesen Altersgruppen eine entgegengesetzte Geschlechterverteilung.

Für die von Augustin et al. festgestellte, erhöhte Rate von 14,4% an Komorbiditäten bei psoriatischen Kindern (Augustin et al. 2010)¹ ließ sich in unserer Analyse ein etwas niedrigerer Anteil mit 51 aus 440 (11,5%) erheben. Auffallend zeigte sich hier eine niedrige Anzahl an Patienten mit einer Adipositas (n=4), welche in der Literatur als Risikofaktor zur Entwicklung einer Psoriasis beschrieben wird (Hunjan et al. 2018)¹¹. Es wird auch beschrieben, dass Kinder mit einer Psoriasis zu einem höheren Anteil übergewichtig sind (Paller et al. 2013)²¹. Augustin et al. konnten in Ihrer Auswertung eine Prävalenz von 8,4% für die Adipositas unter Psoriasispatienten im Alter von 0-20 Jahren darstellen (Augustin et al. 2010)¹.

In unseren Patientenkollektiv wurde im Verlauf der Beobachtung bei keinem der Patienten eine Depression oder andere psychische Krankheitsbilder dokumentiert, obwohl die Psoriasis als stark einschränkender Faktor für Lebensqualität nachgewiesen wurde (Matterne et al. 2016)¹⁷.

4.2 Hypothese 1: Kinder profitieren von einer Systemtherapie ihrer Psoriasis

4.2.1 FSE

In einer retrospektiven, multizentrischen Datensammlung im Rahmen der KIDS FUTURE Studie (Reich et al. 2015)²², welches die Therapie der Psoriasis mit FSE bei Kindern untersuchte, ergab sich in einem Patientenkollektiv von 127 Patienten eine PASI-75 Antwort von 18,9% (n=10) nach 3 Monaten und von 30,4% (n=14) nach 6 Monaten. Eine PASI-90 Antwort wurde in 7,6% (n=4) der Fälle nach 3 Monaten und in 10,9% (n=5) nach 6 Monaten erreicht. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen traten in 29,1% der Fälle auf (Reich et al. 2015)²². In der prospektiv, doppelblinden Phase-III Zulassungsstudie mit FSE KIFUderm (Hamm et al. 2020)¹⁰ erzielten 55% (n=50) Patienten aus einer Gesamtpopulation von 91 nach 20 Wochen eine PASI-75 Antwort. Nach 20 Wochen erzielten 42% der Patienten zudem einen Rückgang des IGA-Score auf 1 oder 0 (Hamm et al. 2020)¹⁰ (siehe Tabelle 23).

Auf Grund der geringen Datenlage für die Therapie von Kindern mit FSE handelt es sich bei diesen beiden Studien um die zwei größten sowie saubersten Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Tabelle 23. Vergleich der Studien, welche im Rahmen dieser Dissertation herangezogen wurden und die Anwendung von FSE bei Kindern hinsichtlich der Effektivität untersuchten. FSE = Fumarsäureester, nPASI-75/90 = Anzahl der Patienten, welche einen PASI-75 oder PASI=90 erreichten, tPASI-75/90(m) = Zeit zur PASI-75/90 Antwort in Monaten, nIGA-1 = Anzahl der Patienten mit einer IGA-1 Antwort, nIGA-0 = Anzahl der Patienten mit einer IGA-0 Antwort, tIGA-1(m) = Zeit zur IGA-1 Antwort in Monaten, tIGA-0(m) = Zeit zur IGA-0 Antwort in Monaten, nΔ 0,75) = Anzahl der Patienten, welchen einen 0,75-Quotienten erreichten, nΔ 1 = Anzahl der Patienten, welchen einen 1-Quotienten in Monaten tΔ 0,75 (m) = Zeit zum Erreichen des 0,75-Quotienten in Monaten, tΔ 1 (m) = Zeit zum Erreichen des 1-Quotienten in Monaten
 *In der KIFUderm Studie von Hamm et al. 2020 wurden die PASI-Werte 2-wöchentlich bestimmt, so dass hier Annäherungsweise die Daten nach 12 und 24 Wochen, bzw. 3 und 6 Monaten angewandt wurden, um einen Vergleich zur KIDS FUTURE Studie von Reich et al. 2015 aufstellen zu können

Studiendesign	Patientenkollektiv für FSE	nPASI-75	tPASI-75(m)	nPASI-90	tPASI-90(m)	
Yan 2022	retrospektiv	34, monozentrisch	6 (17,6%)	13,14	13 (38,2%)	11,0
			nIGA-1	tIGA-1(m)	nIGA-0	tIGA-0(m)
			8 (23,5%)	3,87	13 (38,2%)	12,69
			nΔ 0,75	tΔ 0,75 (m)	nΔ 1	tΔ 1 (m)
Reich et al. 2015 KIDS FUTURE	retrospektiv	127, multizentrisch	nPASI-75	tPASI-75(m)	nPASI-90	tPASI-90(m)
			10 (18,9%)	3	4 (7,6%)	3
			14 (30,4%)	6	5 (10,9%)	6
Hamm et al. 2020 KIFUderm	prospektiv, Placebo-kontrolliert, doppel-verblindet	91, multizentrisch	32 (35,2%)	12 Wochen*	15 (16,5%)	12 Wochen*
			50 (54,9%)	24 Wochen*	35 (38,5%)	24 Wochen*

Verglichen mit unseren Ergebnissen zeigte sich ein wesentlich schnelleres Ansprechen bei ähnlichen Ansprechraten für FSE. Diese hohe Differenz der mittleren Therapiedauer bis zum PASI-75 im Vergleich mit den in anderen Studien erhobenen Daten ist wahrscheinlich der Datenqualität geschuldet, da mit sinkender IGA-Punktzahl auch bei einem niedrigeren Anteil der Patienten eine PASI Dokumentation stattfand. Dies bedeutet, dass die retrospektiv erhobenen PASI-75 und PASI-90 verzerrt sind.

Die mittlere Therapiedauer bis zum Erreichen eines PASI-75/90 ist wahrscheinlich zu ungenau und die Anzahl der Patienten, welche tatsächlich einen PASI-75/90 erreicht zu niedrig, da nicht in jedem Fall eine PASI-Dokumentation beim Therapieerfolg stattfand. Dieser Umstand ist unabhängig von der systemischen Therapie (FSE oder MTX) über das gesamte Patientenkollektiv gleichartig ausgeprägt.

Diese sinkende Quote an klinischer PASI-Dokumentation kann sich Anhand des Instrumentes erklären lassen. Vor der eigentlichen Anwendung des PASI steht, dass man den PASI berechnen kann, welches in der modernen Zeit meist durch automatisierte Rechner erfolgt. Dies erfordert einen, wenn auch kurzen Arbeitsaufwand, der im klinischen Alltag bei nur knapp verfügbarer Zeit oft nicht aufgebracht wird, insbesondere wenn keine Änderung des Procedere ansteht. Hierdurch lässt sich ebenfalls die höhere PASI-Dokumentationsrate für ausgeprägte Hautbefunde erklären, da es gilt eine Therapie einzuleiten oder zu verändern.

Insgesamt sehen wir unsere Hypothese der Effektivität für FSE bestätigt.

4.2.2 MTX

Unter MTX zeigte sich in einer multizentrischen, retrospektiven Studie nach 3 Monaten eine PASI-75 Antwort in 38% (n=18) der 48 pädiatrischen Patienten (Charbit et al. 2015)³. Eine weitere multizentrische, retrospektive Studie mit 210 (hiervon 163 unter MTX als Monotherapie) beobachteten Patienten zeigte in 40% der Patienten (n=12 von 30) nach 6 Monaten einen PASI-75 Antwort (Bronckers et al. 2020)². Kaur et al. erreichten in einer retrospektiven Analyse bei 22 von 24 (91,6%) pädiatrischen Patienten unter Therapie mit MTX mindestens eine PASI-75 Antwort. Die mittlere Therapiedauer belief sich auf 4,97 Monate, mit Verläufen von 2 bis 16 Monaten. Ein PASI-50 wurde nach einer mittleren Behandlungsdauer von 5,1 Wochen erreicht (Kaur et al. 2008)¹². Ähnlich hohe Ansprechraten konnten auch in einer weiteren Fallreihe mit 13 Kindern festgestellt werden, wovon 11 (84,6%) unter MTX einen minimalen Restbefund erzielten (Collin et al. 2009)⁵.

Im Rahmen der prospektiv, longitudinal, beobachtenden Studie Child-CAPTURE (Geel et al. 2015)⁹ wurde der Therapieverlauf bei 25 Kindern beobachtet. Ein PASI-75 wurde bei 4,3% (n=1) bei nach 12 Wochen und 33,3% (n=7) nach 24 Wochen erreicht. Eine PASI-90 Antwort wurde nach 24 Wochen bei 23,8% (n=5) der Patienten erreicht (Geel et al. 2015)⁹ (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24. Vergleich der Studien, welche im Rahmen dieser Dissertation herangezogen wurden und die Anwendung von MTX bei Kindern hinsichtlich der Effektivität untersuchten. MTX =Methotrexat, nPASI-75/90 = Anzahl der Patienten, welche einen PASI-75 oder PASI=90 erreichten, tPASI-75/90(m) = Zeit zur PASI-75/90 Antwort in Monaten, nIGA-1 = Anzahl der Patienten mit einer IGA-1 Antwort, nIGA-0 = Anzahl der Patienten mit einer IGA-0 Antwort, tIGA-1(m) = Zeit zur IGA-1 Antwort in Monaten, tIGA-0(m) = Zeit zur IGA-0 Antwort in Monaten, nΔ 0,75) = Anzahl der Patienten, welchen einen 0,75-Quotienten erreichten, nΔ 1 = Anzahl der Patienten, welchen einen 1-Quotienten in Monaten, tΔ 0,75 (m) = Zeit zum Erreichen des 0,75-Quotienten in Monaten, tΔ 1 (m) = Zeit zum Erreichen des 1-Quotienten in Monaten
 *Kaur et al. beobachteten Patienten über einen Zeitraum von 2 bis 16 Monaten mit einer mittleren Therapiedauer von 4,97 Monaten

Studiendesign	Patientenkollektiv für MTX	nPASI-75	tPASI-75(m)	nPASI-90	tPASI-90(m)	
Yan 2022	retrospektiv	20, monozentrisch	4 (20%)	28,33	1 (5%)	11,0
			nIGA-1	tIGA-1(m)	nIGA-0	tIGA-0(m)
			7 (35%)	7,65	5 (25%)	16,63
			nΔ 0,75	tΔ 0,75 (m)	nΔ 1	tΔ 1 (m)
		1 (5%)	1,8	5 (25%)	16,63	
Charbit et al. 2015	retrospektiv	48, multizentrisch	nPASI-75	tPASI-75(m)	nPASI-90	tPASI-90(m)
			18 (38%)	3	-	-
Bronckers et al. 2020	retrospektiv	163, multizentrisch	12 (40%)	6	-	-
Kaur et al. 2008	retrospektiv	24, monozentrisch	22 (91,6%)	4,97*	-	-
Collin et al. 2009	retrospektiv	13, monozentrisch	11 (84,6%)	-	-	-
Geel et al. 2015	prospektiv	25, monozentrisch	1 (4,3%)	12 Wochen	0	12 Wochen
			7 (33,3%)	24 Wochen	5 (23,8%)	24 Wochen

Verglichen mit unseren Ergebnissen zeigte sich in der Literatur ein schnelleres Therapieansprechen bei gestreuten Ansprechraten unter MTX.

In den Studien von Kaur et al.¹² und Collin et al.⁵ zeigen sich die höchsten Raten für eine PASI-75 Antwort, jeweils 91,6% und 84,6%, für die innerhalb dieser Dissertation herangezogenen Studien. Die beiden multizentrischen Studien von Charbit et al.³ und Bronckers et al.² zeigten Raten für einen PASI-75 von jeweils 38% und 40% nach 3 und 6 Monaten Beobachtung ab.

In der prospektiven Studie von Geel et al.⁹ erzielten 4,3% bzw. 33,3% der Patienten einen PASI-75 nach 12 und 24 Wochen Therapie mit MTX. Eine PASI-

90 Antwort konnte bei 23,8% der Patienten nach 24 Wochen Therapie erzielt werden (Geel et al. 2015)⁹.

Unterschiede ließen sich vor allem in den Beobachtungszeiträumen finden. Charbit et al.³, Bronckers et al.² sowie Geel et al.⁹ werteten die Therapie zu festgelegten Zeitpunkten nach 3 und 6 Monaten aus. Die Beobachtung der Patienten erfolgte an unserem Zentrum sowie bei Kaur et al.¹² und Collin et al.⁵ jeweils über den gesamten Zeitraum der Therapie mit MTX. Hierdurch erklärt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diskrepanz der Ansprechraten mit unseren Daten, da wir bis zum Therapieerfolg oder -abbruch beobachteten.

Ein weiterer Faktor für die abweichenden Ansprechraten könnten auch die hohe Spannweite an Patientenzahlen darstellen (Bronckers et al.² n=163, Charbit et al.³ n=48, Geel et al.⁹ = 25, Kaur et al.¹² n=24, Collin et al.⁵ n=13). Zudem erhielten in unserer Studie die meisten Patienten MTX nach vorheriger Therapie mit FSE.

Insgesamt sehen wir unsere Hypothese der Effektivität für MTX bestätigt.

Als weitere, relevante Erkenntnis ließ sich in unserer Auswertung eine Reduktion der maximalen, medianen und mittleren Behandlungsdauer von MTX in der Zweitlinientherapie im Vergleich zur Erstlinientherapie darstellen. Ein Vergleich zu bisherigen Studien, welche MTX in Kindern untersuchten lässt sich hierbei nur bedingt aufstellen, da Systemtherapie-naive Kohorten (Charbit et al. 2015³, Kaur et al.¹² 2008, Collin et al.⁵ 2009) mit MTX therapiert wurden. Bronckers et al.² beschrieben 24 Patienten, welche MTX und Biologicals sequentiell erhielten, führten hier jedoch keine gesonderte Überlebensanalyse durch. Es zeigte sich jedoch im Vergleich mit unseren Ergebnissen eine längere mediane Behandlungsdauer von 36 Monaten unter MTX (Bronckers et al. 2020)². Unter Geel et al.⁹ wurden bei den 25 beobachteten Kindern insgesamt 6-mal vor MTX Systemtherapeutika angewandt. In deren Überlebensanalyse zeigte sich eine mediane Behandlungsdauer von 60-66 Wochen (Geel et al. 2015)⁹.

Weitere Studien zum Überleben in einer Folgetherapie mit FSE/MTX wären sicherlich interessant, jedoch wahrscheinlich klinisch schwierig umzusetzen, da

man in der Praxis bei Versagen einer Therapie im nächsten Schritt meist die Therapie eskaliert und z.B. Biologicals wählt.

4.3 Hypothese 2: Auch bei Kindern sind Systemtherapien gut verträglich

4.3.1 FSE

Therapieassoziierte Nebenwirkungen unter FSE wurden unter Reich et al. bei 28,4% (n=36) Patienten beschrieben. Es zeigten sich überwiegend gastrointestinale UAW (n=33) gefolgt von Flushing (n=10) sowie einem Patienten, bei welchem sich eine Proteinurie entwickelte (Reich et al. 2015)²².

Hamm et al. berichteten von Medikamenten-assoziierten UAW bei 76% (n=69) der Patienten in der doppel-verblindeten Phase und bei 37% (n=34) der Patienten in der entblindeten Phase. Am häufigsten zeigten sich eine Nasopharyngitis sowohl in der doppel-verblindeten (n=37) als auch in der entblindeten (n=29) Phase. Es werden zudem eine Medikamenten-induzierte Leberschädigung sowie eine Proteinurie bei zwei verschiedenen Patienten beschrieben (Hamm et al. 2020)¹⁰.

Ein Therapieabbruch unter FSE erfolgte bei 11,8% (n=15) der Patienten im Rahmen der KIDS FUTURE Studie (Reich et al. 2020)²².

Im Verlauf der KIFUderm Studie wurde die Therapie mit FSE bei 7% (n=6) der Patienten in der doppel-verblindeten Phase und bei 3% (n=3) in der entblindeten Phase auf Grund von UAW abgebrochen (Hamm et al. 2020)¹⁰.

Unsere Kohorte erbringt im Vergleich höhere Raten an Nebenwirkungen unter FSE mit 76,5% (n=26) sowie Therapieabbrüche auf Grund von Nebenwirkungen mit 38,2% (n=13). Dies kann durch unser Therapieregime erklärt werden, welches eine initiale Aufdosierung bis zum Erreichen von Nebenwirkungen und dann ein Zurückgehen auf eine zuvor vertragene Dosierung vorsieht. Somit ist dies als Zwischenpunkt und nicht in jedem Fall als Abbruch-induzierende UAW zu werten.

Hinzu kommt, dass die Beobachtung über verschiedene Zeiträume erfolgte: Hamm et al.¹⁰ beobachteten in einer prospektiven Phase-3 Studie bis zu 60 Wochen, Reich et al.²² als retrospektive Datenerhebung über 60 Monate und

unserer Auswertung bis zu 113 Monaten, wodurch ein Auftreten von Langzeitnebenwirkungen begünstigt werden kann.

4.3.2 MTX

In der multizentrischen Studie von Charbit et al.³ wurden bei 22% (n=10) der Patienten unter MTX das Auftreten von UAW berichtet (Charbit et al. 2015)³.

Collin et al.⁵ berichteten bei 46,2% (n=6) ihrer Patienten UAW in Form von Nausea, Erbrechen sowie Bauchschmerzen. Bei 69,2% (n=9) der Patienten traten zudem eine transiente Leberwerterhöhung auf (Collin et al. 2009)⁵.

Kaur et al.¹² berichteten bei 37,5% (n=9) ihrer Patienten von UAW in Form von Nausea, Erbrechen oder Appetitsverlust (Kaur et al. 2008)¹².

Bronckers et al.² gaben keine genaue Zahl für die Gesamtanzahl an UAW an. Es wurde jedoch berichtet, dass Kinder unter MTX zumeist erhöhte Leberwerte (n=5), Nausea (n=5), Abgeschlagenheit (n=5) oder Infektionen (n=4) als UAW festgehalten wurden (Bronckers et al. 2020)².

In der prospektiven Studie von Geel et al.⁹ wurden bei 32% (n=8) der Patienten gastrointestinale UAW bzw. eine Abgeschlagenheit berichtet. Bei 20% (n=5) Patienten traten Infekte auf, welche antibiotisch oder antiviral therapiert werden mussten. Erhöhte Leber- und Nierenwerte traten jeweils bei einem Patienten auf (Geel et al. 2015)⁹.

Charbit et al.³ brachen bei 8,3% (n=4) der Patienten auf Grund von UAW die Therapie mit MTX ab. Bei 2 Patienten wurde die Therapie auf Grund von UAW modifiziert (Charbit et al. 2015)³.

Unter Collin et al.⁵ wurde die Therapie bei 18,2% (n=2) der Patienten abgebrochen. Beide Abbrüche waren auf eine Leberwerterhöhung zurückzuführen, deren genauer Auslöser nicht geklärt werden konnte (Collin et al. 2009)⁵.

Die von Kaur et al.¹² beschriebenen UAW führten bei keinem der 24 Patienten zu einem Therapieabbruch (Kaur et al. 2008)¹².

Ein Therapieabbruch auf Grund von UAW erfolgte bei Bronckers et al.² in 11,8% (n=22) der Patienten (Bronckers et al. 2020)².

Therapieabbrüche erfolgten bei Geel et al.⁹ bei 32% (n=8) Patienten auf Grund von UAW. Bei 2 Patienten zeigten sich jeweils eine Leber- und Nierenwerterhöhung, worunter die MTX-Therapie pausiert und im Verlauf wieder aufgenommen wurde (Geel et al. 2015)⁹.

Unserer Kohorte erbringt im Vergleich eine höhere Rate an UAW bei 55% (n=11) der Patienten, sowie auch vermehrte Therapieabbrüche von insgesamt 35% (n=7) auf Grund von Nebenwirkungen.

Ein Grund hierfür könnten die langen Zeiträume zwischen den Besuchen an unserem Zentrum darstellen. Bei Kaur et al. erfolgte die Therapieeinleitung von MTX stationär mit daraufhin wöchentlichen, 2-wöchigen und danach monatlichen Abständen der Untersuchungen. Dies erbringt eine deutlich höhere Visitenzahl und dadurch gegebenenfalls höhere Therapieadhärenz, da zeitnah auf etwaig auftretende UAW reagiert oder Unsicherheiten geklärt werden konnten.

Ähnliche Versorgungsstrukturen sind außerhalb von klinischen Studien nur schwierig zu realisieren. Eine stationäre Therapieeinleitung für Patienten, ob pädiatrisch oder erwachsen, ist in der klinischen Praxis nur vertretbar, wenn ein ausgeprägter Hautbefund vorliegt, welcher die Lebensqualität beeinflusst und eine intensive topische Therapie (z.B. Dithranol) bedingt. Die engmaschig ambulante Therapieführung ist ebenfalls schwierig, da auch Patienten aus dem überregionalen Einzugsgebiet (Entfernungen bis zu 100+km) therapiert werden, so dass sich erhebliche Anreisewege ergeben, welche von Schulkindern auf Grund von Verlust an Schul- oder Freizeit nicht mitgetragen werden.

4.3.3 Laborwertverschiebungen

Die Beurteilung von Laborwertverläufen erwies sich für Kinder umständlicher als bei Erwachsenen, da sich je nach Alter auch die Grenzwerte verschieben. Insbesondere bei Beobachtung von jahrelangen Verläufen kann es dazu kommen, dass sich Grenzwerte 2-3-mal verschieben.

Unabhängig vom Patientenkollektiv zeigten sich in den betrachteten Studien (2, 3, 5, 9, 10, 12, 22) nie mehr als 2 Fälle für Therapieabbruch-induzierende Leber- oder Nierenwerterhöhungen.

In unserer Auswertung zeigten sich Blutbildveränderungen bei zwei Patienten unter MTX sowie eine vergleichbar niedrige Anzahl an Therapieabbrüchen auf Grund von Leber- oder Nierenwerten: unter FSE erfolgte ein Therapieabbruch auf Grund von erhöhten Leberwerten bei einem 10-jährigen Patienten, unter MTX erfolgte ein Therapieabbruch auf Grund von erhöhten Leberwerten bei einem 26-jährigen und ein weiterer Therapieabbruch auf Grund von erhöhten Nierenwerten bei einem 24-jährigen Patienten.

Wir sehen unsere zweite Hypothese der Sicherheit, der von uns primär untersuchten Systemtherapeutika FSE und MTX ebenfalls bestätigt.

4.4 Ökonomische Aspekte

Neben der optimalen medizinischen Patientenversorgung wird immer verschärfter das ökonomische und kostensparende Handeln von Ärzten gefordert. Werden die Leitlinien zur Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen sowie Kindern verglichen, zeigt sich ein direkter Unterschied in der Erst- und Zweitlinientherapie. Während für Erwachsene FSE und MTX zu den Erstlinientherapeutika zählen und Biologicals wie Adalimumab oder Ixekizumab (trotz Erstlinienzulassung) erst nach zuvor durchgeführten Therapien oder bei besonders schwerer Ausprägung der Psoriasis empfohlen werden, gehören Biologicals zur Erstlinientherapie der pädiatrischen Psoriasis, wodurch immense Kosten entstehen können.

Vergleicht man die Jahreskosten von FSE und MTX gegen die Kosten, welche unter einer Therapie mit Biologicals anfallen, stellt sich eine deutliche Preisdifferenz dar. MTX schlägt mit Jahreskosten von 995,5€ zu Buche, mit welchen keines der anderen Therapeutika konkurrieren kann. Vergleicht man die maximalen Kosten unter einer Therapie mit FSE gegenüber einer Therapie mit Etanercept 25mg, welches die empfohlene Dosierung für einen Patienten mit 31kg Körpergewicht darstellt, erreicht man einen vergleichbaren Preis von 6118,7€ (Benapali®) gegen 6228,7€ (Skilarence®) pro Jahr. Diese Preisangleichung lässt sich jedoch nur unter einer Maximaldosierung von Skilarence® aufstellen. Im klinischen Alltag ist es selten, dass die maximale

Dosis an FSE von Patienten, ob pädiatrisch oder erwachsen, vertragen wird. Dadurch reduzieren sich die Kosten erneut: Eine realistische Dosierung von FSE, welche von vielen Patienten eingenommen werden könnte, beläuft sich auf 120mg 1-1-1 und würde Jahreskosten von 3114,4€ bzw. 3367,5€ verursachen. Jegliche weiteren Therapeutika fallen mit mehr als doppelt so hohen Kosten an (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25. Preisvergleich für die in unserer Beobachtung angewandten Therapeutika . Preise wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet, die Berechnungen erfolgten mit 6+ Nachkommastellen, wodurch die Beträge im 2-stelligen Centbereich abweichen können. FSE = Fumarsäureester, MTX = Methotrexat, ADM = Adalimumab, UST = Ustekinumab, IXE = Ixekizumab, ETN = Etanercept. Preise am 04.08.2022 der Roten Liste (<https://www.rote-liste.de/>) entnommen.

**Maximal theoretische Kosten für FSE*

***Für Ixekizumab (Taltz) könnten die Kosten bei einem Körpergewicht von 25-50kg halbiert werden, die Fachinformation schreibt jedoch vor unbenutztes Ixekizumab/Charge zu verwerfen, so dass nur die Hälfte injiziert werden kann.*

	Präparat	Preis (€)	Chargen	Preis(€)/ Charge	Einnahme	Kosten(€)/ Jahr
FSE	Skilarence® 120mg	511,95	180	2,8	6x/Tag	6228,7*
					3x/Tag	3114,4
	Fumaderm® 120mg	615,06	200	3,1	6x/Tag	6734,9*
					3x/Tag	3367,5
MTX	Lantarel® 15mg	229,11	12	19,1	1x/7 Tage	995,5
ADM	Humira® 40mg	2859,17	6	476,5	1x/14 Tage	12423,8
	Idacio® 40mg	2800,21	6	466,7	1x/14 Tage	12167,6
UST	Stelara® 45mg	5446,71	1	5446,7	1x/84 Tage	23667,3
IXE	Taltz® 80mg	3989,28	3	1329,8	1x/28 Tage	17334,4**
ETN	Enbrel® 50mg	2859,17	12	238,3	1x/7 Tage	12423,8
	Benapali® 50mg	2816,3	12	234,7	1x/7 Tage	12237,5
	Enbrel® 25mg	2859,17	24	119,1	1x/7 Tage	6211,9
	Benapali® 25mg	2816,3	24	117,3	1x/7 Tage	6118,7
Apremilast	Otezla® 30	4080,64	168	24,3	2x/Tag	17731,3

Diese extreme Preisdifferenz von formal nicht zugelassenen Medikamenten gegen zugelassene Medikamente kann dazu führen, dass pädiatrische Patienten im ambulanten Bereich off-label therapiert werden. Dies bringt für den behandelnden Arzt das Risiko eines Regresses. Denkbar ist auch, dass die jungen Patienten zur Therapieinitiierung an ein Zentrum überwiesen werden, welches die Therapie, je nach Erreichbarkeit und Terminverfügbarkeit, um

Wochen verzögern könnte. Bei einer potentiell über die kutane Beteiligung hinausreichende, schmerzhaften und psychisch belastenden Erkrankung wie die Psoriasis zeigt sich hier eine Versorgungslücke für Kinder, welche besonders gefährdet sein können.

4.5 Ausblicke

Die Therapie der pädiatrischen Psoriasis ist weiterhin schwierig und durch zahlreiche Therapiewechsel gekennzeichnet. Diese wird zusätzlich durch die für Kinder nicht bestehende Zulassung für bereits jahrelang im Rahmen der Psoriasis erfolgreich angewandten Medikamente wie FSE und MTX erschwert. Weitere Studien sowie Datenerhebungen sind auf diesem Gebiet sicherlich erforderlich. Zum einen, um die Therapie im pädiatrischen Bereich zu verbessern als auch auf das immer mehr geforderte, ökonomische Handeln im klinischen Alltag billigere, verträgliche sowie wirksame Präparate einsetzen zu können. Zum anderen auch, um die Auswirkungen einer jahrelangen immunmodulierenden und teilweise auch -supprimierenden Therapie ab dem Kindesalter zu untersuchen.

Konkret wäre ein direkter Vergleich zwischen modernen Therapeutika wie z.B. IL-23 Blocker und älteren Mitteln wie FSE und/oder MTX über eine lange Beobachtungsdauer (z.B. 5+ Jahre) wünschenswert.

Zukünftige Studien sollten zudem prospektiv gestaltet werden, um eine möglichst gute Datenqualität sowie Vielfalt gewährleisten zu können, was in unserer Studie eine deutliche Limitation darstellt. Bei genügend hohen Rekrutierungszahlen sollten auch weitere doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden, um den wissenschaftlichen Goldstandard zu erfüllen. Erneute Überlebensanalysen könnten danach als Registerstudien oder Metaanalysen konzipiert werden, sobald größere Datenmengen erhoben wurden.

5 Zusammenfassung

Kinder stellen eine wenig untersuchte Gruppe innerhalb der Psoriasispatienten dar. Charakterisiert wird dies vor allem durch die limitierten Optionen einer über die Lokalthherapie hinausreichenden Systemtherapie. In Deutschland sind für pädiatrische Patienten zur systemischen Therapie der Plaque Psoriasis und der PsA Biologicals zugelassen, während ältere Therapeutika zuvor und weiterhin eine off-label Anwendung erfahren. Ziel dieser Analyse war es daher sowohl Epidemiologie als auch durchgeführte Therapien mit Hauptaugenmerk auf die klassischen Systemtherapeutika hinsichtlich Verträglichkeit und Effektivität zu untersuchen.

Es konnten 440 pädiatrische Patienten mit einer Psoriasis in die Auswertung eingeschlossen werden. Der Großteil dieser Patienten litt unter einer Psoriasis vulgaris mit einer annähernden 1:1 Verteilung der Geschlechter. Hiervon erhielten 70 eine Systemtherapie, von denen 39 lang genug am Zentrum verblieben, um weiter ausgewertet werden zu können. In der Erstlinientherapie erhielten 34 Patienten FSE und 5 Patienten MTX. FSE erfuhr nach der Erstlinientherapie 20 Therapiewechsel, MTX wurde 2-mal umgestellt. In der Zweitlinientherapie erhielten 14 Patienten MTX mit Therapiewechsel in 7 weiteren Fällen. Es zeigten sich unter FSE ein PASI-75+ bei 55,9% (n=19) und bei MTX bei 60% (n=12) der Patienten bei medianer Behandlungsdauer von jeweils 27 und 25-26 Monaten, jedoch deutlich höheren maximalen Therapiedauern unter FSE mit 113 Monaten im Vergleich mit 68 Monaten unter MTX. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen traten unter FSE bei 76,5% (n=26) und unter MTX bei 55% (n=11) der Patienten auf und führten insgesamt 20-mal zum Therapieabbruch.

Eine statistische Signifikanz ergab sich auf Grund der niedrigen Patientenzahlen nicht, so dass für zukünftige Studien höhere Fallzahlen angestrebt werden sollten, um das Ansprechen von MTX und FSE in einer hohen dreistelligen Kohorte beurteilen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology* 2010;162(3):633-6.
2. Bronckers IMGJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, et al. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. *JAMA Dermatology* 2020;156(4):384-92.
3. Charbit L, Mahé E, Phan A, Chiaverini C, Boralevi F, Bourrat E, et al. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *British Journal of Dermatology* 2016;174(5):1118-21.
4. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(1):179.
5. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34(3):295-8.
6. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K, Sandoval PM, Kim E, Sugarman J, et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(3):417-24.
7. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. Review paper The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 2014;31(6):392-400.
8. Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P, Malligarjunan H, Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clinical and Experimental Medicine* 2014;14(4):431-7.
9. Geel MJv, Oostveen AM, Hoppenreijns EPAH, Hendriks JCM, Kerkhof PCMvd, de Jong EMGJ, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *Journal of Dermatological Treatment* 2015;26(5):406-12.
10. Hamm H, Wilsmann-Theis D, Tsianakas A, Gambichler T, Taipale K, Lauterbach J, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in young patients aged 10–17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. *British Journal of Dermatology* 2021;185(1):62-73.
11. Hunjan MK, Maradit Kremers H, Lohse C, Tollefson M. Association between obesity and pediatric psoriasis. *Pediatric Dermatology* 2018;35(5):e304-e5.
12. Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic Methotrexate Treatment in Childhood Psoriasis: Further Experience in 24 Children from India. *Pediatric Dermatology* 2008;25(2):184-8.
13. Lehmann JCU, Listopad JJ, Rentzsch CU, Igney FH, von Bonin A, Hennekes HH, et al. Dimethylfumarate Induces Immunosuppression via Glutathione Depletion and Subsequent Induction of Heme Oxygenase 1. *Journal of Investigative Dermatology* 2007;127(4):835-45.
14. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9.

15. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLOS Genetics* 2008;4(4):e1000041.
16. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014;32:227-55.
17. Matteredne U, Apfelbacher C. Peer-relationship-problems account for quality of life impairments in pediatric psoriasis. *Journal of Psychosomatic Research* 2016;84:31-6.
18. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.
19. Murzina E. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Access Journal of Biomedical Science* 2020;1.
20. Özden MG, Tekin NS, Gürer MA, Akdemir D, Dođramacı Ç, Utaş S, et al. Environmental Risk Factors in Pediatric Psoriasis: A Multicenter Case–Control Study. *Pediatric Dermatology* 2011;28(3):306-12.
21. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of Pediatric Psoriasis Severity With Excess and Central Adiposity: An International Cross-Sectional Study. *JAMA Dermatology* 2013;149(2):166-76.
22. Reich K, Hartl C, Gambichler T, Zschocke I. Retrospective data collection of psoriasis treatment with fumaric acid esters in children and adolescents in Germany (KIDS FUTURE study). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016;14(1):50-7.
23. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen* 2011;73(5):308-13.
24. Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate. *Current Opinion in Rheumatology* 1999;11(3):226.
25. Zhang L, Li Y, Yang X, Wei J, Zhou S, Zhao Z, et al. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients. *Scandinavian Journal of Immunology* 2016;83(3):174-80.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Martin Schaller, stellvertretender ärztlicher Direktor der Universitäts-Hautklinik Tübingen, angefertigt.

Die Betreuung der Arbeit fand ergänzend durch Herrn Doktor Sebastian Volc, Oberarzt in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, statt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Doktor Sebastian Volc, Oberarzt in der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Die Datenbankabfrage zur Erstellung des ersten Datensatzes erfolgte durch Frau Madina von Bülow. Die weitere Sortierung und statistische Auswertung erfolgten eigenständig durch mich selbst.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung von Herrn Professor Schaller sowie Herrn Doktor Volc verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits auf der Jahrestagung der European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) 2022 als ePoster vorgestellt. Eine Publikation erfolgte hieraus nicht.

8 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Dr. Sebastian Volc bedanken, welcher mir sowohl als Mentor im Rahmen der Doktorarbeit stetig zur Seite stand, sowie mir auch im Werdegang zum Arzt stets behilflich war. Zusätzlich ist meine Doktorarbeit auch erst durch ihn zustande gekommen.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Schaller danke ich für die Betreuung meiner Doktorarbeit sowie auch für seine außerordentliche Lehre, von welchem ich schon seit dem Studium profitiere.

Bei Frau Madina von Bulöw möchte ich mich für ihre Hilfe bei der Datenbeschaffung bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, Ming Li und Zheng-Xin Yan, sowie auch meiner weiteren Familie.